



Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple variante recaída-remisión: Revisión sistemática de costo-efectividad

Cristian Eduardo Navarro Castro
Eliana Ordoñez Callamand

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina
Bogotá, Colombia
2018

Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple variante recaída-remisión: Revisión sistemática de costo-efectividad

**Cristian Eduardo Navarro Castro
Eliana Ordoñez Callamand**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
**Especialista en Neurología Clínica
Especialista en Medicina Interna**

Directora:
Dra. Myriam Saavedra Estupiñán, Neuróloga Clínica MSc PhD
Profesora titular
Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina
Bogotá, Colombia
2018

Terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple variante recaída-remisión: Revisión sistemática de costo-efectividad

**Cristian Eduardo Navarro Castro
Eliana Ordoñez Callamand**

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
**Especialista en Neurología Clínica
Especialista en Medicina Interna**

Asesor metodológico:
Dr. Juan Pablo Alzate, Epidemiólogo Clínico MSc
Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina
Bogotá, Colombia
2018

*A Alexandra Elbakyan, quien con su proyecto
Sci-Hub logró romper la barrera que limitaba
el acceso al conocimiento.*

Cristian Navarro

*A todos los que nos acompañaron en esta
aventura, gracias.*

Eliana Ordoñez

Agradecimientos

Dr. Rodrigo Pardo Turriago, profesor titular, Unidad Neurología Clínica, por la evaluación final del estudio y sus aportes para mejorarlo.

Dr. Germán Pérez, profesor titular, Departamento de Medicina Interna, por la evaluación del protocolo y las correcciones sugeridas.

Unidad de Neurología Clínica y grupo de residentes, por su comprensión y el tiempo otorgado para ejecutar el proyecto.

Resumen

Generalidades y racionalidad: La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central con diferentes variantes de presentación clínica, las cuales tienen una respuesta diferente a los tratamientos. Actualmente se procura realizar el diagnóstico temprano para iniciar terapia y poder cambiar el curso natural de la enfermedad, por ende, existe el reto de determinar el mejor esquema terapéutico según las características de cada paciente, el perfil de efectividad y seguridad del medicamento y sus estimadores de costo-efectividad.

Objetivo: Identificar qué fármaco es costo-efectivo respecto a las demás terapias modificadoras de la enfermedad disponibles en Colombia, permitiendo un gasto racional del recurso público invertido en los mismos, en individuos que se beneficiarían de iniciar cualquier tratamiento.

Metodología: Se utilizó el modelo PICO para plantear la pregunta de investigación. Se realizó una revisión sistemática de la literatura con una estrategia de búsqueda en las bases de datos MEDLINE, Embase, *Cochrane Library*, Bireme-LILACS, *Tufts Medical Center cost-effectiveness analysis registry* y *National Health Service economic evaluation database*; adicionalmente se buscó en la “literatura gris” a través de *Open Grey*. Se incluyeron solo modelos de costo-efectividad y dentro de este grupo los de costo-utilidad, dichos estudios evalúan las terapias modificadoras de la enfermedad que están disponibles en Colombia desde la perspectiva de pagador. Se evaluó la calidad de los estudios según la herramienta QHES y se determinó el riesgo de sesgo de forma independiente entre los autores. Como medidas de resultado analizadas se incluyeron los costos directos y adicionalmente se contemplaron los QALY e ICER. Se hizo una síntesis cualitativa de los datos obtenidos y se describió la información obtenida en cuanto a características de cada estudio. No fue posible agrupar los datos para generar un meta-análisis.

Resultados: Se incluyeron 12 estudios que cumplieron los criterios de inclusión. La mayoría (8 de 12) usaron un modelo teórico de Markov, 5 estudios incluyeron medicamentos de primera línea, 2 analizaron los de segunda línea, 1 comparó uno de segunda línea con los de primera línea, 3 estudiaron fármacos de tercera línea y otro evaluó intervenciones secuenciales. La calidad de vida se determinó con la herramienta EuroQol-5D en la mitad de los estudios, hubo variabilidad en la moneda y el horizonte planteado; 9 estudios determinaron ICER costo/QALY. La evaluación del desenlace ICER costo/QALY la incluyeron 9 estudios; dos afirman que ninguna terapia de primera línea es costo-efectiva, uno reporta que el interferón beta-1b es dominante frente a placebo y otro expone a teriflunomida como dominante respecto a los interferones y acetato de glatiramer. En cuanto a las terapias de segunda línea, dimetil fumarato es costo-efectivo en dos estudios comparado con acetato de glatiramer, interferón beta-1a SC y fingolimod; en otros dos estudios, natalizumab y alemtuzumab fueron dominantes frente a fingolimod. Hubo un estudio que evaluó dos terapias de tercera línea (natalizumab y alemtuzumab) pero no estuvieron bajo el umbral propuesto. Pocos estudios tuvieron comparador inadecuado (placebo) y casi todos tuvieron sesgo de patrocinador; ninguno tuvo doble conteo de costos ni sesgo por valoración inválida. La calidad de las publicaciones en general fue buena según la herramienta QHES, agrupándose 10 estudios en la categoría de más alta calidad al obtener un puntaje mayor de 75.

Discusión: La aplicación e interpretabilidad de los resultados debe hacerse con cuidado; se aprecia una gran variabilidad en los resultados de ICER costo/QALY y costo/otro desenlace incluso tratándose de la misma terapia y el mismo comparador; dicha variabilidad de los resultados depende de cada contexto de salud y los parámetros elegidos para desarrollar el modelo fármaco-económico, así como la elección de la terapia comparadora y el umbral de costo dispuesto a pagar. Los modelos fármaco-económicos son formas de análisis emergente para la toma de decisiones en salud; se pueden considerar herramientas útiles en la evaluación de las consecuencias clínicas y financieras de las intervenciones en salud, y son usadas por entidades gubernamentales para determinar estrategias de uso eficiente de los recursos económicos. La esclerosis múltiple en Colombia es una entidad costosa, que requiere atención de alta complejidad y tiene desenlaces que impactan de forma importante en calidad de vida y morbi-mortalidad; dado lo anterior, es claro que se requieren estudios farmaco-económicos tanto con perspectiva de pagador como de sociedad que en su modelo incluyan población latinoamericana e idealmente colombiana, para generar en un futuro decisiones más fáciles de aplicar,

VIII

especialmente porque los costos de las terapias modificadoras de la enfermedad y de los desenlaces en nuestro medio varían respecto a los países de otros continentes.

Conclusiones: El presente estudio demuestra que dada la gran variabilidad metodológica de los estudios de costo-efectividad, no es posible determinar qué terapia modificadora de la enfermedad en esclerosis múltiple variante recaída-remisión de las disponibles en Colombia es costo-efectiva una frente a las otras. Se requieren más estudios especialmente en contexto latinoamericano y del país que intenten ser más uniformes en su modelo y que incluyan los desenlaces que más le importan al paciente que padece la enfermedad.

Palabras clave: (Esclerosis múltiple, recaída-remisión, análisis de costo-efectividad, terapias modificadoras de la enfermedad, revisión sistemática, años de vida ajustados por calidad, razón de incremento de costo-efectividad)

Abstract

Basic concepts and rationale: Multiple sclerosis is an autoimmune disease of the central nervous system with a variety of clinical manifestations, which differ in their response to treatment. Nowadays, a trend towards early diagnosis allows the beginning of treatment to modify the disease course and diminish the disability that ensues. Therefore, clinicians face the challenge of determining the best treatment strategy according to the patient's characteristics, the effectiveness and security profile of each intervention and the added value provided by cost-effectiveness analysis.

Objective: To identify which treatment is more cost-effective compared to the other disease-modifying therapy options available in Colombia, for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, who can start any medication. To achieve a rational expenditure of public resources intended for this disease.

Methodology: The PICO model was used to establish the research question. A systematic review of the literature was carried out with a search strategy which included: MEDLINE, Embase, Cochrane Library, Bireme-LILACS, Tufts Medical Center cost-effectiveness analysis registry and National Health Service economic evaluation database. Additionally, the "gray literature" was searched through Open Grey. Only cost-effectiveness and cost-utility models were included for analysis, these designs evaluated the disease-modifying therapies available in Colombia from a payer's perspective. The methodological quality of studies included was evaluated with QHES tool and the risk of bias was ascertained independently by each reviewer. Regarding the outcomes to be analyzed, we included direct costs, QALY and ICER measurements. Evidence obtained is presented as a qualitative synthesis; the information about characteristics of each study was described. It was impossible to analyze data through a meta-analysis strategy because the heterogeneity of data.

Results: We included 12 studies that met the inclusion criteria. The majority (8 out of 12) used a theoretical Markov model, 5 studies included first-line drugs, 2 analyzed second-line drugs, 1 compared a second-line drug with first-line drugs, 3 studied third-line drugs and another evaluated sequential interventions. Quality of life was determined with the EuroQol-5D tool in half of the studies, there was great variability in the currency and the proposed horizon; 9 studies determined ICER cost/QALY. The evaluation of the ICER cost/QALY outcome was included in 9 studies. Two claim that no first-line therapy is cost-effective, one reports that interferon beta-1b is dominant versus placebo and another exposes teriflunomide as dominant to interferons and glatiramer acetate. Regarding second line therapies, dimethyl fumarate is cost-effective in two studies compared with glatiramer acetate, interferon beta-1a SC and fingolimod. In two other studies, natalizumab and alemtuzumab were dominant against fingolimod. There was a study that evaluated two third-line therapies (natalizumab and alemtuzumab) but they were not under the proposed threshold. Few studies had inadequate comparator (placebo) and almost all had sponsor bias; none had double cost counting or bias for invalid valuation. The quality of the publications in general was good according to the QHES tool, 10 studies were grouped in the highest quality category with a score higher than 75.

Discussion: The application and interpretability of the results must be carefully analyzed; there is great variability in the ICER cost/QALY results and cost/other outcome even in the case of the same therapy and the same comparator. The variability of the results depends on each health context and the parameters chosen to develop the pharmaco-economic model, as well as the choice of comparative therapy and the threshold of cost willing to pay. Pharmaco-economic models are forms of emergent analysis for health decision making; they can be considered useful tools in the evaluation of the clinical and financial consequences of health interventions to be used by government entities in determining strategies for the efficient use of economic resources. Multiple sclerosis in Colombia is a costly entity that requires attention of high complexity and has outcomes with an important impact on quality of life, morbidity, and mortality. Thus, it is clear that pharmacoeconomic studies are required with the perspective of the payer and society that include population from Latin America, and ideally Colombia, in order to generate decisions that are easier to apply in the future, especially because the costs of the disease-modifying therapies and outcomes in our context vary respect other countries.

Conclusions: This study demonstrates that given the great methodological variability of cost-effectiveness studies, it is not possible to determine which disease-modifying therapy

in relapsing-remitting multiple sclerosis, of those available in Colombia, is cost-effective. More studies are required especially in the Latin American and Colombian context, ideally with a more uniform set of parameters in their model and the inclusion of outcomes that matter most to the patient who suffers from the disease.

Keywords: (Multiple sclerosis, relapsing-remitting, cost-effectiveness analysis, disease modifying therapy, systematic review, quality-adjusted life-years, incremental cost-effectiveness ratio)

Contenido

	Pag.
Resumen	VI
Abstract	IX
Lista de figuras	XIV
Lista de tablas	XV
Lista de ecuaciones	XVII
Lista de símbolos y abreviaturas	XVIII
Introducción	1
1. Marco teórico	4
1.1. Conceptos generales acerca de la esclerosis múltiple	4
1.2. Conceptos básicos acerca de las evaluaciones económicas en salud	14
1.3. Planteamiento del problema	17
1.4. Justificación	19
1.5. Pregunta de investigación	20
1.6. Objetivos	21
1.6.1. Objetivo primario	21
1.6.2. Objetivos secundarios	21
2. Metodología	22
2.1. Racionalidad y tipo de estudio de investigación	22
2.2. Estrategia de búsqueda	22
2.3. Criterios de inclusión	23
2.3.1. Tipos de estudios	23
2.3.2. Tipo de población objeto	23
2.3.3. Tipos de intervenciones	25
2.3.4. Tipos de medidas de resultado	26

2.4.	Criterios de exclusión	30
2.5.	Procesamiento de los datos	31
2.6.	Evaluación de la calidad de los estudios de costo-efectividad	32
2.7.	Tipo y control de sesgos	33
2.8.	Plan de análisis	36
2.9.	Consideraciones éticas	36
3.	Resultados	37
3.1.	Búsqueda	37
3.2.	Características de los estudios incluidos	38
3.3.	Sesgo de los estudios	49
3.4.	Análisis de los costos	53
3.5.	Calidad de los estudios incluidos	66
3.6.	Estudios excluidos	68
4.	Discusión	69
5.	Conclusiones	75
6.	Implicaciones para la práctica clínica	76
A.	Anexo: Herramienta Quality of Health Economic Studies	77
B.	Anexo: Estrategia de búsqueda en MEDLINE a través de Ovid	79
C.	Anexo: Estrategia de búsqueda en Embase a través de Ovid	82
D.	Anexo: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library	85
E.	Anexo: Estrategia de búsqueda en Bireme-LILACS	88
F.	Anexo: Estrategia de búsqueda en Tufts Medical Center cost-effectiveness analysis registry	89
G.	Anexo: Estrategia de búsqueda en National Health Service economic evaluation database	90
H.	Anexo: Estrategia de búsqueda en Open Grey	91
I.	Anexo: Estudios incluidos	92
J.	Anexo: Estudio excluidos	94
	Bibliografía	96

Lista de figuras

	Pag.
Figura 1-1: Plano de costo-efectividad	16
Figura 3-1: Diagrama de flujo PRISMA	38

Lista de tablas

	Pag.
Tabla 2-1: Relación entre la tasa anualizada de recaídas y el puntaje.EDSS	24
Tabla 2-2: Contraindicaciones para el uso de terapia modificadora de la enfermedad ..	24
Tabla 2-3: Terapias modificadoras de la enfermedad disponibles en Colombia	26
Tabla 2-4: Operacionalización de las variables	29
Tabla 2-5: Calidad de los estudios según el puntaje QHES	33
Tabla 3-1: Características del estudio de Darbà et al	39
Tabla 3-2: Características del estudio de Imani et al	40
Tabla 3-3: Características del estudio de Montgomery et al	41
Tabla 3-4: Características del estudio de Maruszczak et al	42
Tabla 3-5: Características del estudio de Montgomery et al	43
Tabla 3-6: Características del estudio de Mauskopf et al	43
Tabla 3-7: Características del estudio de Su et al	44
Tabla 3-8: Características del estudio de O'Day et al	45
Tabla 3-9: Características del estudio de Nuijten et al	46
Tabla 3-10: Características del estudio de Bin Sawad et al	46
Tabla 3-11: Características del estudio de Noyes et al	47
Tabla 3-12: Características del estudio de Soini et al	48
Tabla 3-13: Sesgos del estudio de Darbà et al	50
Tabla 3-14: Sesgos del estudio de Imani et al	51
Tabla 3-15: Sesgos del estudio de Montgomery et al	51
Tabla 3-16: Sesgos del estudio de Maruszczak et al	51
Tabla 3-17: Sesgos del estudio de Montgomery et al	51
Tabla 3-18: Sesgos del estudio de Mauskopf et al	52
Tabla 3-19: Sesgos del estudio de Su et al	52

XVI

Tabla 3-20: Sesgos del estudio de O'Day et al	52
Tabla 3-21: Sesgos del estudio de Nuijten et al	52
Tabla 3-22: Sesgos del estudio de Bin Sawad et al	52
Tabla 3-23: Sesgos del estudio de Noyes et al	53
Tabla 3-24: Sesgos del estudio de Soini et al	53
Tabla 3-25: Resultados de los estudios que evaluaron ICER costo/QALY	55
Tabla 3-26: Resultados de los estudios que evaluaron ICER costo/otro desenlace	62
Tabla 3-27: Calificación de la calidad de los estudios según la herramienta QHES	67
Tabla 3-28: Distribución de la calidad de los estudios según su puntaje QHES	68
Tabla 3-29: Razones de exclusión de estudios	68

Lista de ecuaciones

	Pag.
Ecuación 2-1: Razón de incremento de costo-efectividad	28

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolos con letras latinas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
g	Gramo	10^{-3} kg	Unidad de masa
mg	Miligramo	10^{-6} kg	Unidad de masa

Símbolos con letras griegas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
μ g	Microgramo	10^{-9} kg	Unidad de masa

Abreviaturas

Abreviatura	Término
ABN	Association of British Neurologist
AG	Acetato de glatiramer
ALCAM	Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule
ATP	Adenosine TriPhosphate
CD4+	Cluster of Differentiation 4
CD8+	Cluster of Differentiation 8
CD20	Cluster of Differentiation 20
CD52	Cluster of Differentiation 52
CD80	Cluster of Differentiation 80
CD86	Cluster of Differentiation 86
CCEMG	Campbell and Cochrane Economics Methods Group
CCL20	C-C motif Chemokine Ligand 20
CCL21	C-C motif Chemokine Ligand 21
CCR6	C-C motif Chemokine Receptor 6
CCR7	C-C motif Chemokine Receptor 7
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística

DALY	Disability-Adjusted Life-Years
DeCS	Descriptores en Ciencias de la Salud
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
EPPI	Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre
FLAIR	FLuid Attenuated Inversion Recovery
HLA-DR	Human Leukocyte Antigen – antigen D Related
ICAM-1	Intercellular Cell Adhesion Molecule 1
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IFN	Interferón
IgG	Inmunoglobulina G
IM	Intramuscular
LTh17	Lymphocyte T helper 17
MAGNIMS	MAGNetic resonance Imaging in Multiple Sclerosis
MCAM	Melanoma Cell Adhesion Molecule
MeSH	Medical Subject Headings
Nrf-2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
PIB	Producto Interno Bruto
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
QALY	Quality-Adjusted Life-Years
QHES	Quality of Health Economic Studies
RIPS	Registro Individual de Prestación de Servicios de Salud
SC	Subcutáneo
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1

Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad caracterizada por desmielinización del sistema nervioso central de origen autoinmune de la cual cada año se conoce un poco más a medida que progresan los estudios para entender no solo su fisiopatología sino también su comportamiento a lo largo del tiempo (1). Su presentación clínica es variada puesto que depende del sistema que se afecte como el piramidal, el extrapiramidal, el cerebeloso y el sensitivo entre otros (2); pero por otro lado, ya se reconoce que los cambios clínicos no son solamente físicos sino también cognitivos por lo que se puede generar confusión con las primeras manifestaciones clínicas retrasando el diagnóstico oportuno.

En los últimos años se ha tenido la tendencia de realizar diagnósticos tempranos para iniciar tratamientos que puedan cambiar el curso natural de la enfermedad y por ende existe una percepción notable del aumento de la incidencia de esta enfermedad incluso en países tropicales donde se creía que era rara su presentación. La carga lesional acumulada a lo largo del tiempo conlleva a discapacidad física y mental lo que al final provoca que estos pacientes requieran cuidadores y disminuyan los años de vida productivos, esto además aumenta los costos que requieren por las múltiples complicaciones que pueden tener por las caídas o la postración y estos dineros se suman a los altos precios que los tratamientos pueden tener cuando no hay una intervención regulatoria por parte de las entidades estatales (3).

El tratamiento para la esclerosis múltiple ha avanzado a pasos agigantados en las últimas décadas, luego de que los estudios iniciales concluyeran que los medicamentos inmunosupresores disponibles para la década de los 80's y 90's no eran efectivos en disminuir las recaídas y la discapacidad. Para finales del siglo XX, las entidades reguladoras aprobaron los primeros medicamentos para uso a largo plazo en la variante recaída-remisión dada la mayor actividad inflamatoria y que conlleva a discapacidad si no

se interviene. Los estudios hechos valoraron el efecto de los fármacos a lo largo de más de 10 años y determinaron que estos medicamentos cambiaban el curso clínico y por ende modificaban la evolución de la enfermedad. Estos nuevos tratamientos traen reacciones adversas propias y su seguridad se continúa evaluando. A pesar de no entender qué es lo que provoca que se desarrolle la enfermedad, hoy se han aprobado más medicamentos cada uno con perfiles de seguridad diferentes, así como diversas vías de administración, que permiten individualizar el tratamiento y no solo atacar la entidad nosológica con baja actividad inflamatoria si no también con alta actividad o aquella que no responde a otras terapias modificadoras de la enfermedad por razones desconocidas (4–7). Todos estos avances farmacológicos hacen que los costos necesarios para adquirir estos tratamientos sean cada vez mayores ya sea por lo complejo de su mecanismo de acción y producción o por la influencia de la industria farmacéutica en los mercados locales de cada país.

Teniendo en cuenta lo mencionado, el paciente con esclerosis múltiple es alguien que puede vivir muchos años según la expectativa de vida al nacer (8,9) y entre más joven ocurra la enfermedad, tendrá más años de discapacidad acumulada si la actividad inflamatoria no se logra controlar, esto hará pasar al paciente por múltiples medicamentos desde los de primera línea hasta los de tercera los cuales son mucho más costosos, además los enfermos requerirán a lo largo de su vida sesiones de rehabilitación, continuos exámenes de laboratorio o imagenológicos, aditamentos para desplazarse y cuidadores que eviten lesiones en piel y los alimenten cuando estén postrados en una cama con severa discapacidad física; dado esto, el dinero público gastado por el Estado en cada paciente se podría decir que es incalculable y este horizonte se puede tonar más sombrío dependiendo de la incidencia local para cada país, por ende los médicos que atienden a dicha población, son el primer frente que permite lograr un gasto racional de los dineros invertidos en seguridad social en salud, evitando costos innecesarios cuando cada caso en particular no lo amerite sin llegar a negar servicios por la ideología del ahorro extremo lo cual atentaría en detrimento de la atención digna y de calidad en salud.

Es una tendencia internacional reciente, la valoración del impacto económico de los tratamientos en distintos contextos clínicos para determinar beneficio, utilidad y efectividad asociada a los gastos para poder contemplar qué terapias merecen ser cubiertas por el Estado dado que a pesar de su costo bajo o alto, podría representar un gran beneficio a la población enferma en cuanto a control de la entidad nosológica o mejoría de la calidad de

vida (10). Dadas estas premisas expuestas, se plantea la realización de una revisión sistemática de la literatura nacional e internacional que permita recoger todos los estudios fármaco-económicos de costo-efectividad y con criterios precisos extraer la información que permita comparar desenlaces y obtener conclusiones que sirvan de pauta para la toma de la decisión clínica, y genere impacto positivo en la salud pública del país promoviendo el uso racional y adecuado de los recursos públicos, los cuales cada vez son más escasos.

1. Marco teórico

1.1. Conceptos generales acerca de la esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, de carácter crónica, inflamatoria y diseminada la cual a largo plazo conlleva a degeneración neuroaxonal (1) teniendo una predilección por el sexo femenino 3:1. Para Colombia, se ha considerado por estudios epidemiológicos de 10 años de duración (año 2000) que la prevalencia de la enfermedad en 5 departamentos variaba entre 1,48-4,89 casos por cada 100.000 habitantes y para Bogotá se estimó en el 2002 un valor de 4,41 por cada 100.000 habitantes (11); esta prevalencia es baja comparada con países de otras latitudes como Reino Unido (112 x 100 mil), Alemania (85-118 x 100 mil), Canadá (55-248 x 100 mil), EEUU (65-160 x 100 mil) y Uruguay (30 x 100 mil) (12), este efecto se piensa pueda ser explicado por la exposición solar y los niveles séricos de vitamina D (13). Un estudio reciente determinó una prevalencia para el país de 7,52 casos por 100.000 habitantes teniendo en cuenta los datos del Registro Individual de Prestación de Servicios de Salud (RIPS) y del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) entre el periodo 2009-2013 (3); se determinó que las áreas con mayor número de pacientes son Bogotá, Quindío, Risaralda y las que menos individuos enfermos tienen son Chocó, Putumayo, Amazonía y San Andrés, lo anterior, teniendo en cuenta el subregistro existente y la limitación del acceso a los servicios de salud de la población por lo cual no consultan o no se llega al diagnóstico de esclerosis múltiple.

La esclerosis múltiple se puede entender como una enfermedad que comprende un espectro de múltiples variantes entre las que están: el síndrome clínico aislado, el síndrome radiológico aislado, la recaída-remisión, la primaria progresiva y la secundaria progresiva (14). Cada una de dichas variantes clínicas tiene una historia natural de la enfermedad y pronóstico diferentes y por ende sus intervenciones varían.

- El síndrome clínico aislado es la primera manifestación clínica de una enfermedad inflamatoria desmielinizante y se define como un ataque único que no cumple criterios de diseminación en tiempo ni espacio propuestos por McDonald (15). En este grupo de pacientes el 60-80% progresan a esclerosis múltiple clínicamente definida en un periodo aproximado de 20 años (16) y el 20% llegarán a dicha etapa así no tengan lesiones en el sistema nervioso central evidentes en resonancia magnética.
- El síndrome radiológico aislado consiste en hallazgos incidentales altamente sugestivos de enfermedad inflamatoria desmielinizante por sus características morfológicas y ubicación en el parénquima, pero estos pacientes carecen de manifestación clínica asociada (17). En la actualidad, por consenso de expertos no se considera que este síndrome sea realmente un subtipo de esclerosis múltiple, a pesar de que hay estudios prospectivos que han determinado que el 34% de los pacientes desarrollan síntomas en 5 años y un 28% progresan a la enfermedad clínicamente definida.
- La variante de recaída-remisión es la más frecuente y se presenta hasta en un 80-90% de los pacientes; esta consiste en una manifestación clínica aguda o subaguda con hallazgos radiológicos asociados. Posteriormente hay una fase en la que los síntomas mejoran completa o parcialmente y hay un tiempo variable en el cual se presentan nuevamente síntomas que afectan algún otro sistema neurológico o región corporal (18).
- El diagnóstico de la variante secundaria progresiva se hace de forma retrospectiva (14), esta consiste en el deterioro clínico gradual luego de un curso inicial de recaídas y remisiones con discapacidad acumulada. En esta variante no se ha logrado definir un periodo para establecer el punto de transición.
- La variante primaria progresiva se presenta hasta en el 15% de los pacientes, estos tienen ausencia de un ataque antes de la progresión clínica de la enfermedad la cual es paulatina y se considera que es la forma menos inflamatoria de la esclerosis múltiple (14). Requiere mínimo 1 año de curso clínico para su diagnóstico y está establecido que aproximadamente entre el 55-80% de los pacientes que debutan luego de los 50 años, cursan con esta variante (18).

La esclerosis múltiple y especialmente la variante recaída-remisión se manifiesta clínicamente de manera diversa, afectando encéfalo o médula espinal e incluso el nervio

óptico. El ataque o recaída o exacerbación, se define como una disfunción clínica aguda o subaguda característica de una enfermedad inflamatoria desmielinizante en ausencia de fiebre o infección, logrando un pico de severidad en días o semanas y su duración mínima es de 24 horas; por otro lado, la remisión se define como la mejora total o parcial del cuadro clínico que puede ser secundaria a intervención farmacológica o no (15).

En cuanto a su fisiopatología lo que se conoce es que se trata de una enfermedad autoinmune que se origina por la activación de linfocitos T secundaria a su exposición a autoantígenos del sistema nervioso central en personas genéticamente susceptibles, como aquellos portadores de HLA-DRB1*15 (19); dichos antígenos por ahora desconocidos (20) al parecer se presentan en los ganglios linfáticos cervicales donde inducirán la respuesta inmune y de allí los macrófagos y linfocitos T CD4+ y CD8+ migrarán al sistema nervioso central (21). Las lesiones son áreas de desmielinización perivenular llamadas “placas” y según su ubicación darán la manifestación clínica, dichas áreas son sitio de ingreso de células inflamatorias al sistema nervioso central luego de que se permeabilice la barrera hematoencefálica, conllevando a activación de microglía (1). Se ha creído siempre que el sistema nervioso tiene una protección ante el ingreso de células inflamatorias teniendo en cuenta la ausencia de sistema linfático y la existencia de la barrera hematoencefálica así como su baja expresión del complejo mayor de histocompatibilidad; pero se ha demostrado que los linfocitos T ayudadores 17 (LTh17) pueden ingresar al sistema ventricular al expresar receptor 6 de quemoquinas (CCR6) puesto que se une con su ligando CCL20 expresado por el endotelio coroideo (22) y de forma similar el epitelio dural expresa CCL21 para que células dendríticas migren a través de la expresión de CCR7. En cerebros murinos se detectaron vasos linfáticos rudimentarios relacionados con los senos venosos duros que contribuyen al drenaje de líquido intersticial y cefalorraquídeo hacia los ganglios linfáticos cervicales (23,24); estos vasos contienen células inmunes y epitelio meníngeo y tal vez células presentadoras de antígeno que migrarán y posiblemente tengan relevancia en desencadenar la reacción autoinmune. Por otro lado, se ha estudiado la función de los linfocitos B y de las células plasmáticas las cuales se pueden encontrar en las meninges, líquido cefalorraquídeo y en las placas desmielinizantes (25,26), y a pesar de los ensayos con citometría de flujo e inmunohistoquímica, no se han podido caracterizar adecuadamente, pero se sabe que la presencia de los anticuerpos que producen (representados como bandas oligoclonales en líquido), aumentan el riesgo de conversión

del síndrome clínico aislado en esclerosis múltiple clínicamente definida (27), los cuales provocan activación del complemento una vez se unen con su potencial autoantígeno.

En cuanto al desempeño del endotelio, se sabe que este puede expresar antígenos de mielina a través del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y tipo II en circunstancias proinflamatorias (21) y además expresan moléculas coestimuladoras como CD28, CD80 y CD86, pero adicionalmente tienen una función importante en la expresión de moléculas de adhesión que medien la diapédesis de leucocitos como ICAM-1, VCAM-1, ALCAM, MCAM y selectina P.

Se conoce bien que la pérdida del soporte trófico de los oligodendrocitos conlleva a pérdida axonal pero también se ha demostrado que ocurre daño neuronal directo sin desmielinización, lo cual aún no se explica. Algunos estudios han podido evidenciar que existe inflamación en la corteza y en los núcleos de la base una vez se hace manifiesta la enfermedad, esto afectará las neuronas generando apoptosis y degeneración Walleriana que al final contribuirá en la atrofia del parénquima; estos hallazgos sugieren que hay una degeneración independiente de desmielinización. Las células inmunitarias que generan lo anteriormente mencionado, producen especies reactivas de oxígeno, citoquinas y quemoquinas y predisponen a la liberación de glutamato, lo que al final alterará el metabolismo neuronal (por la entrada de calcio y sodio) y disfunción mitocondrial con la subsecuente falta de energía e inducción de apoptosis. Los estudios de histopatología han demostrado retracción de las dendritas de los astrocitos en la glia limitans perivascular y lesiones intracorticales (incluso subpiales) que han hecho considerar que existan factores solubles en el líquido cefalorraquídeo que hacen que ocurra la inflamación cortical y meníngea adyacente (20). Hasta el momento, no se conoce con exactitud cuál es el evento desencadenante de la enfermedad ni tampoco se han logrado explicar los diferentes hallazgos histopatológicos evidentes en modelos animales y en pacientes estudiados; pero lo que sí se sabe, es que hay un comportamiento diferente de la enfermedad frente a las terapias en la fase de recaída-remisión y en la fase progresiva, lo cual ha supuesto la existencia de mecanismos fisiopatológicos diferentes para cada una de las variantes (20). Una de las hipótesis es acerca de la pérdida de la homeóstasis de la unidad axón-glia que conlleva a un proceso neurodegenerativo el cual no responde a las terapias inmunomoduladoras y la discapacidad progresa independiente al inicio de la enfermedad (10,28–30) todo lo cual está en relación con lo anteriormente expuesto acerca de la citotoxicidad hacia la neurona y el axón; la segunda hipótesis está relacionada con la

existencia de un proceso inflamatorio confinado al sistema nervioso central y aislado del sistema inmunológico periférico (31), lo cual provocaría la persistencia de daño en el tejido e infiltración de células que provendrían de microglía y linfocitos B y T y monocitos de la periferia. Estas dos hipótesis pueden actuar de forma sinérgica, en donde un nicho inflamatorio genera daño crónico y a baja escala, mientras se suma el efecto de la susceptibilidad axonal aumentada al daño, con disminución de la capacidad de remielinización y de la producción de energía puesto que hay un aumento de la demanda de ATP para conducir los potenciales de acción ante la ausencia de conducción saltatoria y por ende el daño mitocondrial se hace más evidente (20).

La enfermedad inicia en personas jóvenes entre 15-50 años de edad, pero se pueden observar casos poco frecuentes en personas mayores como se indicó anteriormente; hay elementos sugestivos como son la presentación clínica de recaída-remisión, la ocurrencia de neuritis óptica, el signo de Lhermitte, la oftalmoplejía internuclear, la fatiga y el fenómeno de Uhthoff. Por otro lado, los elementos que no son tan sugestivos de dicha enfermedad son el debut con afasia, alexia, agrafia, apraxia, heminegligencia, distonía, síndrome convulsivo, deterioro cognitivo o que los síntomas se desarrollen en minutos. Se ha podido establecer alguna frecuencia de presentación del cuadro clínico: síntomas sensitivos en miembros (31%), pérdida visual (16%), síntoma motor subagudo (9%), diplopía (7%), alteración de la marcha (5%), síntoma motor agudo (4%), alteración del equilibrio (3%), síntoma sensitivo en cara (3%), signo de Lhermitte (2%), vértigo (2%), alteración vesical y esfinteriana (1%), dismetría (1%), mielitis transversa aguda (1%), dolor (<1%), polisíntomas (14%) (2).

El diagnóstico de la esclerosis múltiple es un constructo entre la manifestación clínica y los hallazgos de resonancia magnética con patrón compatible con lesiones desmielinizantes (32), sumado a estudios adicionales como la detección de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo que permitan descartar otras enfermedades que puedan ser confusoras como el espectro de neuromielitis óptica y la encefalomielitis aguda diseminada. Las imágenes en resonancia magnética cerebral y de médula espinal se han caracterizado durante muchos años, lo que ha permitido generar pautas por consenso y basadas en la evidencia, las cuales se han reevaluado múltiples veces como los criterios de McDonald 2001 (33) que se revisaron en el 2005 (34) y 2010 (15) y aún siguen vigentes a pesar de la nueva propuesta expuesta en el año 2016 por el grupo MAGNIMS (*MAGNetic*

resonance Imaging in Multiple Sclerosis) (35). Una resonancia típica mostrará lesiones hiperintensas en secuencia T2 de localización periventricular, cortical/yuxtacortical, infratentorial, en el nervio óptico y medular; las lesiones medulares son excéntricas y comprometen menos de 3 segmentos medulares, mientras que las cerebrales pueden ser ovoides y perpendiculares al eje ventricular o afectan las fibras en U de asociación; si hay actividad inflamatoria, tendrán realce luego de administrar gadolinio. El estudio del líquido cefalorraquídeo contribuirá a la detección de anticuerpos IgG detectando la elevación de su índice o las bandas oligoclonales de forma cualitativa por métodos de inmunofijación y enfoque isoeléctrico (presentes hasta en el 90% de las personas enfermas) (32), adicionalmente se puede encontrar elevación leve de leucocitos (<25 células/ μ l predominantemente linfocitos) y de proteínas (<100 mg/dl).

Para la evaluación de la discapacidad de los pacientes se ha usado en múltiples estudios (incluyendo los ensayos fase 3 de terapéutica) la escala de estado de discapacidad expandida (*Expanded Disability Status Scale – EDSS*) que fue propuesta en 1983 por John Kurtzke (36) como modificación de una que previamente había desarrollado en 1955. Esta escala se basa en la evaluación de sistemas funcionales que corresponden a las anormalidades que pueden tener estos pacientes en áreas neuroanatómicas mutuamente excluyentes como el sistema piramidal, cerebeloso, tallo encefálico, sensitivo, vejiga e intestino, visual, cognitivo y el sistema misceláneo que agrupa otros déficits como los extrapiramidales, las convulsiones y la afasia (37). Su puntuación va desde 0 (examen físico normal a pesar de los síntomas) hasta 10 (muerte por esclerosis múltiple o complicaciones secundarias a la discapacidad) pasando por el grado 4 donde toma relevancia la distancia de deambulaci3n, el grado 5 que valora la independencia para ejecutar tareas y trabajar a pesar de la puntuaci3n obtenida en cada uno de los sistemas funcionales, el grado 7 donde se ubican los pacientes incapaces de movilizarse a menos que usen silla de ruedas y el grado 8 est3n las personas postradas en cama pero con capacidad de autocuidado; es de aclarar que el puntaje final de la escala no es la suma de cada ítem en cada sistema, por lo que la categorizaci3n de un paciente amerita una valoraci3n minuciosa y un uso correcto de la EDSS seg3n sus instrucciones (36). Para los estudios fase 3 de tratamiento una p3rdida de discapacidad o ganancia de la misma tiene una definici3n heterog3nea, pero en general puede equivaler al cambio de 0,5 unidades o 1 unidad en el puntaje final de la escala.

Existen factores que se asocian con un mal pronóstico de la enfermedad y entre estos están: sexo masculino, edad mayor de 40 años, afectación multisistémica inicial, recaídas frecuentes, intervalo corto entre las 2 primeras recaídas y un puntaje de 4.0 en la escala EDSS (38); dado esto, hay una mayor tendencia a iniciar terapia lo más temprano posible y de forma intensiva si hay sospecha de mal pronóstico en el individuo (5). En Colombia, están autorizadas casi todos los fármacos que se usan en los demás países con excepción de los que aún se hallan en estudios fase 3 y 4; dichas terapias modificadoras de la enfermedad se pueden clasificar en diferentes líneas de tratamiento según su seguridad y eficacia, y la escogencia de cada uno de ellos variará según el perfil clínico del paciente y la actividad de su enfermedad (39):

- Primera línea: interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatiramer, teriflunomida
- Segunda línea: fingolimod, dimetil fumarato
- Tercera línea: natalizumab, alemtuzumab, rituximab

La categorización de algunos fármacos en cada una de las líneas terapéuticas puede variar según algunos autores, ubicando el natalizumab en segunda línea. El objetivo de esta propuesta según algunas guías de manejo (5,40) es pensar que cada grupo es un escalón al cual se puede avanzar cuando se considera que existe falla terapéutica a un fármaco de primera línea, contemplando el uso de un esquema potencialmente más efectivo por los ensayos fase 3 originales pero con más riesgo de complicaciones y eventos adversos; pero para poder determinar con objetividad que existe dicha falla terapéutica se han propuesto criterios como la existencia de recaídas y/o progresión de la discapacidad sumado a evidencia radiológica de más lesiones desmielinizantes (41–43), y si dichas pautas se cumplen se debería proponer cambio de línea de tratamiento al paciente y no pensar en cambiar de fármaco dentro de la misma línea (40). Los criterios anteriormente mencionados se generan de los diferentes desenlaces medidos en los estudios los cuales se toman como estimadores de la efectividad del fármaco, desafortunadamente estos desenlaces son muy heterogéneos cuando se comparan los estudios fase 3 hechos antes del año 2000 y los llevados a cabo este milenio, pero en general se puede decir que se debe tener en cuenta la tasa anualizada de recaídas, el aumento o no del número de lesiones desmielinizantes evidenciadas en resonancia magnética y la progresión a discapacidad según la escala EDSS.

De forma corta, se podría resumir que cada una de estas moléculas actúa en uno o en dos puntos diferentes de la respuesta inmune descrita previamente, conllevando a los pacientes a un estado de inmunosupresión con unos fármacos más que con otros. El modo en el que actúa cada uno se resumirá concretamente a continuación:

El interferón beta que es un polipéptido endógeno producido de forma recombinante en tipo 1a y 1b (44) modula la función de linfocitos T y B, disminuye la producción de metaloproteinasas de matriz extracelular y altera la expresión de citoquinas. El acetato de glatiramer en un complejo de polipéptidos sintéticos que simulan al epítipo generado por la proteína básica de mielina y que interactúa con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, estimulando así la producción de linfocitos T reguladores y monocitos tipo M2 (controlan la respuesta inmune). La teriflunomida es un antimetabolito que interfiere con la síntesis de pirimidinas al inhibir la enzima mitocondrial dihidro-orotato deshidrogenasa (fumarato). El fingolimod es un modulador del receptor de esfingosina-1-fosfato de los linfocitos T impidiendo su salida de los ganglios linfáticos hacia la circulación. El dimetil fumarato es un ester de ácido fumárico (prodroga) cuya función exacta como modulador de respuesta inmune se desconoce, pero se cree que actúa sobre el factor de transcripción Nrf-2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) el cual promueve vías antioxidantes como el aumento en la síntesis de glutatión. El natalizumab es un anticuerpo monoclonal contra la integrina $\alpha 4$ de los leucocitos impidiendo que se unan con las moléculas de adhesión en el endotelio vascular y por ende no se lleve a cabo la diapédesis. El alemtuzumab es otro anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD52 de los linfocitos y monocitos lo que provoca una rápida depleción de la población celular con una recuperación en su número de forma variable siendo los últimos en reestablecerse los linfocitos T CD4+ (45). El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano dirigido contra el CD20 de los linfocitos pre-B y B maduros el cual permitirá la lisis de dichas células a través de mecanismos como citotoxicidad dependiente de complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.

Teniendo en cuenta lo complejo que puede llegar a ser seleccionar una terapia para cada paciente, la asociación de neurólogos británicos (Association of British Neurologists - ABN) en su guía de tratamiento plantea una serie de premisas (5):

- Todas las terapias modificadoras de la enfermedad aprobadas reducen la tasa de recaídas y la carga lesional detectada por resonancia magnética (46), pero se debe

tener en cuenta que los desenlaces medidos son diferentes entre cada estudio fase III llevado a cabo para que cada fármaco se aprobara por las entidades reguladoras.

- Ninguna de las terapias modificadoras de la enfermedad tiene efecto sobre el aumento de la discapacidad que conllevan las variantes progresivas, y que no se correlaciona con las recaídas (47–49); por ende, ningún tratamiento se indica en dichos contextos clínicos.
- No se tiene determinado, si el objetivo del tratamiento debe ser la ausencia de actividad clínica y/o radiológica de la enfermedad.
- La detección de carga lesional por resonancia magnética permite estimar la actividad inflamatoria de mejor manera que la manifestación clínica de recaídas (50).
- Se ha optado por dos tipos de estrategia de tratamiento, una “escalonada” y otra de “inducción”. En la estrategia de escalonamiento, se inicia con un fármaco menos tóxico pero que controlará la enfermedad, y se pasa a una terapia más potente en la medida en que la actividad de la enfermedad continúe. En la estrategia de inducción, se administra inicialmente un fármaco más potente con más efectos adversos o tóxicos con el propósito de disminuir la inflamación en un paciente con alta carga lesional y por ende con enfermedad más agresiva, haciendo la salvedad de que la definición de este estado clínico varía entre autores y estudios. En dichos casos, el alemtuzumab tiene un uso menos restringido comparado con el natalizumab y puede ser el medicamento de elección
- No hay autorización para el uso de dichos fármacos en etapa de gestación.

Una vez se inicia el tratamiento, el paciente debe continuar en estricta vigilancia de efectos adversos conocidos, así como monitorizar la toma o aplicación del mismo. Los efectos adversos son múltiples y varían según la molécula, como es el caso de los inyectados que generan dolor en el sitio de aplicación o los anticuerpos que pueden favorecer reacciones anafilácticas.

La expectativa de vida de los pacientes con esclerosis múltiple es de 5-7 años menos en comparación con un individuo sano de la misma población (8), para efectos de Colombia, según la información publicada por el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) para el año 2015, la expectativa de vida al nacer para hombres es de 70,95 años y para mujeres 77,10 años (9). Dicha expectativa en los pacientes con esclerosis múltiple tiene relación directa con su calidad, la cual depende de la discapacidad

del paciente, esta afectación funcional se acumula a lo largo del tiempo y se observa con mayor severidad en los pacientes que cursaron con múltiples recaídas en los 2 primeros años de enfermedad. Se ha podido establecer que 50% de los pacientes son dependientes luego de 15 años y solo un 10% no tiene discapacidad importante luego de 25 años (38). Según la Organización Mundial de la Salud las enfermedades neurológicas constituyen el 6,3% de la carga global de enfermedad lo cual se mide a través de años de vida justados a discapacidad DALY (*Disability-Adjusted Life-Years*) y dentro de este grupo la esclerosis múltiple ocupa el octavo puesto aportando el 1,6% del total de DALY's, con proyecciones de que este valor aumente para el año 2030. El peso de la enfermedad es superada en orden por la enfermedad cerebrovascular (55%), demencias (12%), migraña (8,3%), epilepsia (7,9%), tétanos (7%), meningitis (5,8%) y la enfermedad de Parkinson (1,8%) lo cual indica que dentro de la población adulta joven es una de las causas más importante de discapacidad no traumática y genera además años de vida productiva perdidos (51,52).

Actualmente se considera para Colombia que ésta es una enfermedad de alto costo a pesar de su baja incidencia, el valor del gasto oscila dependiendo del fármaco usado, las complicaciones secundarias a la terapia, el número de recaídas, la discapacidad acumulada y la necesidad de realizar estudios adicionales o de hospitalizar al paciente. En un estudio que abarcó el periodo 2003-2008 para 3 instituciones hospitalarias de referencia en Colombia (53), se determinó que las terapias modificadoras de la enfermedad corresponden al 91,5% de los costos cuando los pacientes están en fase de recaída-remisión y cuando se encuentran en la variante secundaria progresiva aumentan los costos indirectos los cuales abarcan incapacidades y pensiones de invalidez con un 39,1%; pero por otro lado, en los episodios de recaídas el gasto mayor corresponde a los estudios de imágenes diagnósticas con un 32,4%. Si se compara el dinero gastado entre los periodos de recaída y remisión, se puede evidenciar una diferencia significativa, ya que para el año 2008 por paciente se dispuso de hasta \$50'581.204 pesos durante la etapa de recaída-remisión y de hasta \$2'433.182 pesos durante una recaída. Para el año 2014 se determinó que Colombia en total para esta población con esclerosis múltiple gastó \$85.990'322.849 pesos colombianos, equivalentes a US\$42'952.209 dólares estadounidenses (tasa de cambio media para 2014 de US\$1 = \$2.002) (3). Estos datos y estimados se generan a través de estudios económicos en salud, el objetivo de dichos estudios es priorizar las intervenciones que ofrecen mayor valor y/o beneficios respecto a sus costos para lograr eficiencia en la distribución presupuestal (54). La evaluación económica se define como

una técnica cuantitativa, que permite evaluar programas de financiamiento, con el propósito de usar de forma eficiente los recursos en un ambiente de escasez lo cual se logra a través de un análisis comparativo de cursos alternativos de acción en términos de sus costos y consecuencias para determinar su efectividad e impacto (21).

1.2. Conceptos básicos acerca de las evaluaciones económicas en salud

Las evaluaciones económicas en salud permiten la toma de decisiones para generar servicios sanitarios de calidad en un contexto donde se limitan los recursos económicos (54–56), por ende los análisis económicos son una valiosa herramienta para llevar a cabo una distribución presupuestaria con mayor eficiencia. Países como Canadá y el Reino Unido desde hace años crearon entes gubernamentales que se encargan de apoyar la implementación de nuevos tratamientos o tecnologías en salud basados en criterios de costo-efectividad. Una evaluación económica se define como una técnica cuantitativa desarrollada por economistas que permite evaluar servicios y programas de financiamiento estatal (54), pero en términos prácticos se puede ver como un análisis comparativo de cursos alternativos de acción respecto a sus costos y consecuencias.

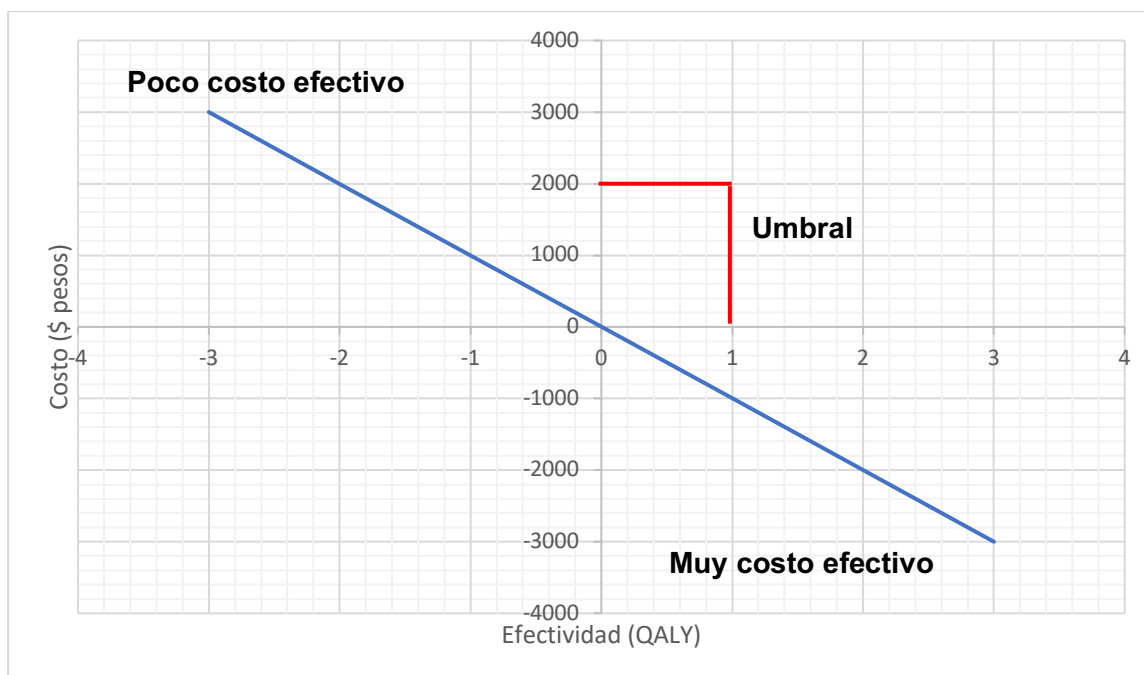
Existen diferentes tipos de evaluaciones económicas, las parciales y los estudios de costo-efectividad:

- Evaluaciones económicas parciales: Son aquellas evaluaciones económicas que no comparan los costos o el impacto de dos intervenciones o más en la salud. Algunos de estos estudios son:
 - Descripción de costos: reporte de costos sin evaluación de desenlace.
 - Descripción de costo-consecuencia: reporte de costos y desenlace sin evaluación de la eficacia de una intervención terapéutica.
 - Análisis de costos: evalúa distintas alternativas terapéuticas considerando únicamente los costos.
- Evaluaciones económicas costo-efectividad (22): Comparan los costos y el desenlace, se dividen en:
 - Análisis costo-minimización: compara los costos de dos alternativas de intervención bajo el supuesto que ambas proveen un nivel de beneficio equivalente.

- **Análisis costo-efectividad:** compara los costos y beneficios de las estrategias a evaluar, en el escenario donde los desenlaces no son equivalentes y deben compararse. Estos beneficios son medidos en unidades naturales de morbilidad, mortalidad o calidad de vida. Permiten determinar si una intervención en particular tiene el suficiente valor para adoptarse en los planes de salud o solicitar incluso el reembolso del dinero gastado en la administración o implementación de la estrategia.
- **Análisis costo-utilidad:** compara los costos y beneficios de dos o más estrategias a evaluar, utilizando como desenlace una medida multidimensional que refleja calidad de vida y años de vida ganados gracias a la intervención. Algunos autores consideran este análisis como un subtipo de estudio de costo-efectividad con la salvedad que este evalúa los años de vida ajustados a calidad.
- **Análisis de costo-beneficio:** es una metodología de comparación directa donde se establece un equivalente de los beneficios en términos monetarios y así permite evaluar un balance neto o razón de costo-beneficio entre las intervenciones.

Los resultados de estas evaluaciones se pueden representar por medio de un “plano de costo-efectividad”, el cual ubica en el eje X el efecto sobre la salud y en el eje Y el costo; se asume que en el centro está la terapia de comparación y la nueva terapia se ubica en un punto del plano (figura 1-1), y así se pueden tener 4 posibles situaciones:

- Terapia nueva es más efectiva y menos costosa
- Terapia nueva es más efectiva y más costosa
- Terapia nueva es menos efectiva y menos costosa
- Terapia nueva es menos efectiva y más costosa

Figura 1-1: Plano de costo-efectividad (54,57)

En el caso en el que la terapia nueva sea más efectiva y más costosa, habrá dificultad para la toma de decisión de implementar dicho tratamiento, por ende, se debe plantear un “umbral” debajo del cual se asume que el aumento del costo es aceptable para el aumento del beneficio que genera la terapia nueva. El umbral se cuantifica por medio de una razón cuyo numerador es el costo y el denominador es la unidad de ganancia en salud como los Años de vida ajustados por calidad-QALY (*Quality-Adjusted Life-Years*). Dada la dificultad para estimar un umbral con precisión, para Colombia según recomendaciones (55) se propone que este sea equivalente a 1 PIB (Producto Interno Bruto) per cápita el cual variará anualmente según lo reporte del Banco de la República.

La costo-efectividad se expresa a través de la razón de incremento de costo-efectividad-ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) la cual compara los costos y desenlaces de la tecnología nueva con la otra no novedosa, y si dicho valor es menor a 1 PIB per cápita se considera costo-efectiva y si es menor a 3 PIB per cápita será potencialmente costo-efectiva (55,57). Para el caso puntual de los estudios de costo-utilidad, el ICER se expresa como unidades de costo por QALY, lo cual permite una fácil comparación entre estudios al tener un denominador común (58,59).

Los estudios de costo-efectividad tienen como medición principal este ICER y su abordaje es seguir un modelamiento analítico de decisión, donde la evidencia disponible se usa para conocer la historia natural de la enfermedad y determinar la efectividad y costos de las intervenciones, las cuales se sintetizan para informar acerca del valor relativo de las terapias en comparación (60). Existen 2 métodos para llevar a cabo el modelamiento analítico de decisión y son: los modelos de simulación y los ensayos con pacientes. El modelo de simulación más común en esclerosis múltiple es el de Markov, donde las cohortes transitan entre múltiples estados de discapacidad según la escala EDSS teniendo en cuenta probabilidades calculadas para períodos de tiempo o ciclos; en cada estado de discapacidad se asignan costos y desenlaces, este modelo permite obtener desenlaces estimados que se asemejan a la realidad cuando no se puede implementar un ensayo para un horizonte muy distante (61). Los ensayos con pacientes son llevados a cabo en estudios clínicos aleatorizados u observacionales donde se realizan análisis clínicos y económicos con la misma información, dando como ventaja una mayor viabilidad en la obtención de comparaciones (62).

Las evaluaciones deben tener algunos elementos: justificación de la tecnología a evaluar, perspectiva establecida del modelo o punto de vista, considerar un horizonte temporal, determinar los costos de la tecnología y de los desenlaces asociados y plantear un modelo matemático (55). Estas metodologías han adquirido una gran importancia en los sistemas de salud actuales dado el alto costo de las intervenciones, la creciente necesidad de cubrimiento en salud de la población, el alto impacto social de la enfermedad y a que los recursos económicos destinados a tratarla son limitados y no siempre se administran adecuadamente.

1.3. Planteamiento del problema

En la actualidad para el mundo y para nuestro medio en Colombia, la decisión de empezar un determinado fármaco para un paciente con esclerosis múltiple en recaída-remisión no es una tarea fácil, se debe tener en cuenta la efectividad demostrada por cada molécula en los ensayos clínicos fase 3 y fase 4, el perfil de seguridad de cada uno y adicionalmente las preferencias del paciente, puesto que hay medicamentos inyectables cada 48 horas o cada semana o hay otros de toma oral o de infusión durante varias horas e incluso días

que tiene implicaciones sociales, familiares y laborales, causando además desplazamientos a instituciones de salud en población que de una u otra forma tendrá cierto grado de discapacidad motora. Lo del perfil de seguridad es algo llamativo, dado que todos tienen reacciones adversas, unos más que otros y esto se debe conversar con el paciente para que tenga claro qué síntomas post-administración son esperados y temporales, y cuales síntomas no lo son y ameritan intervención o estudios en un hospital. Dentro de los inyectados son obvias las quejas del dolor por la aplicación y adicionalmente aparecen síntomas pseudogripales que se presentarán inicialmente cada 2 días cuando el paciente se administre el medicamento, lo cual a largo plazo se configura en un motivo para abandonar el tratamiento así exista buen control clínico o incluso para solicitar el cambio por otra terapia que tendrá un perfil de efectividad y seguridad diferente y por ende se expondrá a otros riesgos con la incertidumbre de que esta vez no se logre el control satisfactorio de la inflamación en el sistema nervioso central. Todos estos aspectos hacen a la larga, que cada paciente tenga su tratamiento personalizado, una opción que se puede brindar al existir múltiples fármacos, pero es frecuente que haya detalles de un individuo que permitan encasillarlo a un esquema rápidamente mientras que habrá otro sinnúmero de personas en quienes la propuesta terapéutica no será tan sencilla porque se podrían beneficiar de cualquiera de los medicamentos, y es aquí donde se vuelve un reto mayor la práctica clínica y la toma de decisiones. Algunas sociedades científicas en Reino Unido, en Oeste Medio y Latinoamérica (5,40,63,64) concuerdan en que la labor es difícil y por ende no se ha podido generar una guía de paso a paso en cuanto a tratamiento se trata, por esto, la regulación en la toma de decisiones y en el gasto público que estos tratamientos acarreen no se ha podido llevar a cabo; es conocimiento del público que los servicios de salud asumen costos elevados en enfermedades de este tipo que son crónicas, que generan discapacidad severa y que conllevan a múltiples hospitalizaciones con consumo de fármacos e insumos, esto sumado a que cada una de las terapias modificadoras de enfermedad son innovadoras y existe cierta influencia de la industria farmacéutica para que las nuevas moléculas sean usadas y no las antiguas y más baratas, a este detalle se le debe sumar que entre más tiempo pasa y se conoce un fármaco salen a la luz hallazgos que lo hacen más o menos seguros en ciertos contextos clínicos y por ende puede haber más tranquilidad en cuanto a su uso o su contraindicación en cada caso en particular.

Dado que no hay guías ni pautas claras acerca de qué fármacos escoger por encima de otro cuando no existe una contraindicación puntual para un paciente, la decisión queda a la experticia del clínico y de las necesidades del paciente, por ende se hace necesario explorar otros factores que impacten dramáticamente en esta toma de decisiones como puede ser el enfoque del uso racional de los recursos en salud, con la premisa de que: “si dos fármacos son igual de efectivos para un paciente en particular con un perfil de seguridad similar, se podría escoger el que sea más barato y sea más fácilmente garantizable por el sistema de salud en cualquier lugar del mundo”; y con base en esto, se pueden tomar conductas con impacto en la salud de la población y en la economía del país favoreciendo romper barreras de acceso por falta de recursos económicos o limitaciones burocráticas por no disponibilidad del medicamento en todo el territorio de la nación. Como se expuso anteriormente, los estudios fármaco-económicos nos permiten aclarar estas dudas por la metodología que usan y los objetivos que valoran; teniendo en cuenta esto, se plantea realizar una revisión sistemática de la literatura internacional y nacional que permita responder a la pregunta clínica sobre el problema planteado, dicha revisión pretende explorar el conocimiento publicado a través de modelos sobre la costo-efectividad de dichas terapias, teniendo en cuenta que cada fármaco se valorará comparándolo con otro que pertenezca a su misma línea terapéutica (39) puesto que cada eslabón se compone según el perfil de efectividad y seguridad de cada medicamento y de su comportamiento frente a variables como la alta carga lesional, la modulación de la inflamación de la enfermedad a pesar de no respuesta con otro fármaco previamente usado, el grado de discapacidad del individuo y la frecuencia de recaídas.

1.4 Justificación

El intentar responder la pregunta de investigación a través de la revisión sistemática de costo-efectividad nos permitirá dilucidar el peso que conlleva esta enfermedad al sistema de salud en Colombia, basándose en modelos que se aproximan a la realidad para objetivar que cada decisión que se toma en un consultorio tiene un gran impacto en la salud pública. Adicionalmente se busca concretar un factor adicional que permita regular la toma de conductas en este contexto clínico, y llevarlas a la práctica clínica de forma más responsable con el gasto público. Los recursos ahorrados se pueden redirigir hacia la rehabilitación de cada paciente, como la intervención con terapia física, el uso de

medicinas para el dolor, aditamentos para desplazarse. Ver la implicación económica de una enfermedad para el paciente, su familia y la nación tiene una relevancia social y hace un llamado a que se dispongan los recursos de la mejor manera sin cerrarle las puertas a nuevos medicamentos que son más costosos pero que en un futuro pueden demostrar que son más efectivos y controlan mejor la enfermedad, evitando la progresión rápida de la discapacidad, la cual a la larga es lo que conlleva a disminuir la calidad de vida y recortar el periodo productivo de cada persona.

Según los resultados que se obtengan, se determinará si son generalizables a nuestra población dependiendo de los estudios nacionales existentes. Lo interesante es que se puede intentar abrir un camino a explorar desde el punto de vista de la salud pública en el país, buscando tomar decisiones terapéuticas costo-efectivas con nuestros enfermos. En cuanto a la viabilidad del estudio se debe contemplar que para su ejecución no requiere de recursos económicos ni financiación externa que puedan afectar los resultados al no hallar conveniencia económica, solo se necesita de recurso humano con disposición, tiempo y entrenamiento en evaluación de la información y su análisis, lo que no es una barrera existente en el momento.

1.5. Pregunta de investigación

Para el planteamiento de la pregunta de investigación se seleccionó el modelo PICO (por sus siglas en inglés *Population, Intervention, Comparison, Outcome*) con lo cual se obtuvo el siguiente resultado:

¿Cuál terapia modificadora de la enfermedad en esclerosis múltiple variante recaída-remisión disponible en Colombia, es más costo-efectiva en pacientes que no tienen contraindicación para el uso de un fármaco en particular, de manera que permita un gasto racional de los recursos públicos en salud destinados al cubrimiento de dichos medicamentos?

1.6. Objetivos

1.6.1. Objetivo primario

Identificar qué fármaco es costo-efectivo respecto a las demás terapias modificadoras de la enfermedad disponibles en Colombia, permitiendo un gasto racional del recurso público invertido en los mismos, en individuos que se beneficiarían de iniciar cualquier tratamiento.

1.6.2. Objetivos secundarios

- Determinar cuál terapia considerada de primera línea es más costo-efectiva para el entorno de la salud en Colombia.
- Determinar cuál terapia considerada de segunda línea es más costo-efectiva para el entorno de la salud en Colombia.
- Determinar cuál terapia considerada de tercera línea es más costo-efectiva para el entorno de la salud en Colombia.

2. METODOLOGIA

2.1. Racionalidad y tipo de estudio de investigación

Tipo de estudio: Revisión sistemática de la literatura de costo-efectividad.

La presente investigación utiliza dicha metodología para analizar estudios fármaco-económicos de costo-efectividad que evalúan cada una de las terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple variante recaída-remisión, o que valoran simultáneamente más de una y las comparan entre sí. Dichas terapias a evaluar están disponibles en Colombia.

2.2. Estrategia de búsqueda

Para realizar la búsqueda utilizamos una combinación de lenguaje controlado (MeSH, Emtree, DeCS, incluyendo términos explotados) y términos de texto libre (considerando variantes en la escritura, sinónimos, acrónimos y truncaciones) con etiquetas de campo (título y abstract), operadores de proximidad (adj) y operadores booleanos (OR, AND). La sensibilidad de la estrategia de búsqueda fue mejorada al incluir palabras claves relevantes para los tipos de estudios a incluir.

Se realizaron las búsquedas en: MEDLINE a través de Ovid, Embase a través de Ovid, *Cochrane Library*, Bireme-LILACS, *Tufts Medical Center cost-effectiveness analysis registry* y *National Health Service economic evaluation database*.

Para la búsqueda de la llamada “literatura gris”, se utilizó *Open Grey*.

Los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) usados fueron: *Multiple Sclerosis Relapsing-Remitting*, *Cost Effectiveness Analysis*, *Interferon beta-1a*, *Interferon beta-1b*,

Glatiramer acetate, Teriflunomide, Fingolimod Hydrochloride, Dimethyl Fumarate, Natalizumab, Alemtuzumab, Rituximab.

Los términos DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) usados fueron: Esclerosis Múltiple Recurrente-Remitente, Análisis Costo Efectividad, Interferón beta-1a, Interferón beta-1b, Acetato de Glatiramer, Teriflunomida, Clorhidrato de Fingolimod, Dimetilfumarato, Natalizumab, Alemtuzumab, Rituximab.

La estrategia de búsqueda detallada por cada base de datos puede encontrarse en los anexos B al H.

2.3. Criterios de inclusión

2.3.1. Tipos de estudios

Se seleccionaron los estudios originales de evaluación económica que tenían modelos de costo-efectividad y costo-utilidad (como subtipo de costo-efectividad que evalúa únicamente QALY) independientemente de si el modelo era teórico o basado en ensayos clínicos, estas publicaciones debían tener la información de los desenlaces y los costos. Teniendo en cuenta que los costos varían a lo largo del tiempo según la economía de las naciones, se limitó la búsqueda en el tiempo y se seleccionaron los estudios publicados desde enero del año 2010 hasta el mes de diciembre del año 2017. Las publicaciones debían estar escritas en idioma español e inglés. Los modelos de los estudios debían plantearse desde la perspectiva del pagador (55).

2.3.2. Tipo de población objeto

- Pacientes adultos mayores de 18 años y menores de 50 años con diagnóstico de esclerosis múltiple variante recaída-remisión según los criterios McDonald 2010 (15).
- No es relevante el tiempo desde el cual el paciente presenta la enfermedad. Tampoco el número ni el tipo de terapia modificadora de la enfermedad previa que haya recibido.
- Período mínimo de 1 año con igual esquema terapéutico para determinar la tasa anualizada de recaídas.

- Paciente femenina no puede estar en gestación.
- El paciente no puede cursar o tener sospecha de neuromielitis óptica ni encefalomiелitis aguda diseminada.
- Tener discapacidad medida por escala EDSS < 6, puesto que presentan recaídas con mayor probabilidad que los pacientes con EDSS ≥ 6 (65,66) (tabla 2-1).
- Ausencia de contraindicación para recibir una terapia modificadora de la enfermedad, como el caso de los pacientes con infección por virus JC (John Cunningham) en quienes se recomienda no dar terapia de tercera línea con natalizumab (tabla 2-2).
- Tener expectativa de vida mayor a 1 año.

Tabla 2-1: Relación entre la tasa anualizada de recaídas y el puntaje EDSS (66)

Puntaje de escala EDSS (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)	Tasa anualizada de recaídas
0	1,26
1	1,32
2	1,32
3	1,35
4	1,36
5	1,43
6	1,18
7	1,23
8	1,23
9	1,23

Fuente: Su W et al. J Med Econ. 2016; 6998: 1–10

Tabla 2-2: Contraindicaciones para el uso de terapia modificadora de la enfermedad

Fármaco	Contraindicación adicional a la hipersensibilidad al fármaco
Interferón beta-1a	Hipersensibilidad a la albúmina humana Depresión severa
Interferón beta-1b	Hipersensibilidad a la albúmina humana Depresión severa Hepatopatía descompensada
Acetato de glatiramer	Hipersensibilidad al manitol

Fármaco	Contraindicación adicional a la hipersensibilidad al fármaco
Teriflunomida	Insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) Estado de inmunosupresión Disfunción de la médula ósea Infección grave y activa Enfermedad renal crónica en diálisis Hipoproteinemia severa
Fingolimod	Estado de inmunosupresión Uso de otros fármacos inmunosupresores Infección grave y activa Infección crónica (hepatitis y tuberculosis) Neoplasias malignas activas Insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C)
Dimetil fumarato	Ninguna adicional
Natalizumab	Leucoencefalopatía multifocal progresiva Uso de otros fármacos inmunosupresores Uso de otra terapia modificadora de la enfermedad Neoplasias malignas activas
Alemtuzumab	Infección por virus de inmunodeficiencia humana
Rituximab	Infección grave y activa Estado de inmunosupresión Insuficiencia cardíaca severa

Fuente: *European Medicines Agency (EMA)* 2017

2.3.3. Tipos de intervenciones

Se tuvieron en cuenta todas las terapias modificadoras de la enfermedad disponibles en Colombia para el año 2017 con todas las dosis y vías de administración disponibles. Dada la información publicada (39), se dividieron para efectos de análisis y comparación en 3 líneas terapéuticas (tabla 2-3):

Tabla 2-3: Terapias modificadoras de la enfermedad disponibles en Colombia

Línea terapéutica	Fármaco	Presentación	Vía de administración	Frecuencia de administración
Primera línea	Interferón beta-1a	inyección de 22 µg	Subcutánea	Interdiaria
	Interferón beta-1a	inyección de 44 µg	Subcutánea	Interdiaria
	Interferón beta-1a	inyección de 30 µg	Intramuscular	Semanal
	Interferón beta-1b	inyección de 250 µg	Subcutánea	Interdiaria
	Acetato de glatiramer	inyección de 20 mg	Subcutánea	Diaria
	Acetato de glatiramer	inyección de 40 mg	Subcutánea	Interdiaria
	Teriflunomida	comprimido de 14 mg	Oral	Diaria
Segunda línea	Fingolimod	cápsulas de 0.5 mg	Oral	Diaria
	Dimetil fumarato	cápsula de 240 mg	Oral	Cada 12 horas
Tercera línea	Natalizumab	infusión de 300 mg	Intravenosa	Cada 4 semanas
	Alemtuzumab	infusión de 12 mg	Intravenosa	Diaria por 5 días. Ciclo anual por 2 años
	Rituximab	infusión de 1 g	Intravenosa	Cada 15 días por 1 mes. Ciclo semestral

µg = microgramo; mg = miligramo; g = gramo

2.3.4. Tipos de medidas de resultados (tabla 2-4)

- Reaída: disfunción clínica aguda o subaguda característica de una enfermedad inflamatoria desmielinizante en ausencia de fiebre o infección, logrando un pico de severidad en días o semanas y con duración mínima es de 24 horas.
- Remisión: mejora total o parcial del cuadro clínico que puede ser secundaria a intervención farmacológica o no (15).

- Tasa anualizada recaídas: número de eventos clínicos de disfunción neurológica que se presentan por cada individuo participante del estudio en un periodo de 12 meses.
- Acumulación sostenida de discapacidad: aumento de 1 punto en la escala EDSS respecto al valor de base en un período de 6 meses.
- Lesiones de resonancia magnética: lesiones con características típicas de origen inflamatorio desmielinizante en médula espinal y/o encéfalo con comportamiento hiperintenso en secuencias T2 y FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) y que pueden presentar realce luego de la administración de gadolinio en secuencia T1 lo cual indicaría inflamación activa. Para considerar que hay aumento del número de las lesiones en comparación con estudio previo se debe documentar en una nueva imagen de resonancia una o más hiperintensidades con ubicación esperada como a nivel periventricular, cortical/yuxtacortical, infratentorial, en el nervio óptico y medular; dicho estudio se puede tomar con intervalos anuales o cada vez que el paciente presenta recaída. Es marcador de carga de enfermedad.
- Costos directos:
 - Costo asociado a la enfermedad y su progresión: depende del puntaje de la escala EDSS. Incluye dinero gastado en visitas al hospital e internación, consulta médica, exámenes de laboratorio, estudios de resonancia magnética cerebral y medular, recursos usados en el cuidado en casa, rehabilitación.
 - Costo atribuido a recaídas: diferencia entre el costo anual promedio (excluyendo el costo de la terapia modificadora de la enfermedad) de pacientes con EDSS < 6 con recaídas y los que no las tienen (66).
 - Costo promedio por recaída: relación entre el costo atribuido y el número de recaídas.
 - Costo relacionado a tratamiento: incluye gasto en la adquisición y administración del fármaco, los costos relacionados con la monitorización de la incidencia de reacciones adversas y en el manejo de las mismas.
- Año de vida ganado: período de tiempo que corresponde a la superación en la expectativa de vida de un individuo que posee una condición nosológica; dicha ganancia se puede deber a una intervención.
- Años de vida ajustados por calidad QALY (*Quality Adjusted Life-Years*): unidad de medida de los años ganados por los individuos con calidad de vida que se han generado por una intervención sanitaria, combinada con los años ganados respecto de un determinado estado de salud (67,68). La unidad QALY corresponde a un año de

vida con plenas condiciones de salud y ajustaría todas las intervenciones para lograrlo, si el estado de salud es menor, el valor es < 1 .

- Año libre de recaída: periodo de tiempo en el cual un paciente que está en tratamiento con una terapia modificadora de la enfermedad no cursa con el evento clínico definido como recaída.
- Razón de incremento de costo-efectividad ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*): compara los costos promedio de dos intervenciones alternativas y sus efectos como lo expresa la siguiente ecuación (ecuación 2-1) (60).

Ecuación 2-1: Razón de incremento de costo-efectividad; donde $C1$ es el costo promedio de la intervención 1, $C2$ es el costo promedio de la intervención 2, $E1$ es el efecto provocado por la intervención 1, $E2$ es el efecto provocado por la intervención 2.

$$ICER = \frac{(C1 - C2)}{(E1 - E2)}$$

- Perspectiva de los costos: fuente que financia los tratamientos de la esclerosis múltiple, para efectos de Colombia son las Empresas Promotoras de Salud (EPS) a través del Plan de Beneficios en Salud que reglamenta el Gobierno e incluye algunas terapias, y para otras es el Estado a través de otro sistema de recobro. Teniendo en cuenta esta perspectiva, solo se incluirán los costos directos.
- Horizonte: tiempo en el que se proyectan los desenlaces del modelo fármaco-económico para evaluar la costo-efectividad de la terapia y contabilizar las unidades de QALY ganadas o perdidas.

Tabla 2-4: Operacionalización de las variables

Nombre de la variable	Definición operativa	Tipo de Variable Escala	Nivel operativo
Recaída	Disfunción clínica aguda o subaguda característica de una enfermedad inflamatoria desmielinizante en ausencia de fiebre o infección, logrando un pico de severidad en días o semanas con duración mínima es de 24 horas	Cualitativa nominal Nominal	Si No
Remisión	Mejora total o parcial del cuadro clínico que puede ser secundaria a intervención farmacológica o no	Cualitativa nominal Nominal	Si No
Tasa anualizada recaídas	Número de eventos clínicos de disfunción neurológica que se presentan por cada individuo participante del estudio en un periodo de 12 meses	Cuantitativa continua De razón	Recaídas/año Normal: 0
Acumulación sostenida de discapacidad	Aumento de 1 punto en la escala EDSS respecto al valor de base en un período de 6 meses	Cuantitativa discreta De razón	Unidades EDSS Normal: EDSS 0
Lesiones de resonancia magnética	Aumento del número de las lesiones hiperintensas en T2 o T1+contraste en encéfalo o médula espinal con ubicación esperada, en comparación con estudio previo	Cuantitativa discreta De razón	Normal: 0
Costo asociado a la enfermedad y su progresión	Dinero gastado en hospitalización, consulta médica, paraclínicos, recursos usados en el cuidado en casa, rehabilitación	Cuantitativa continua De razón	Dólares
Costo atribuido a recaídas	Diferencia entre el costo anual promedio (excluyendo el costo de la terapia modificadora de la enfermedad) de pacientes con EDSS < 6 con recaídas y los que no las tienen	Cuantitativa continua De razón	Dólares

Nombre de la variable	Definición operativa	Tipo de Variable Escala	Nivel operativo
Costo promedio por recaída	Relación entre el costo atribuido y el número de recaídas	Cuantitativa continua De razón	Dólares
Costo relacionado a tratamiento	Gasto en la adquisición y administración del fármaco, los costos relacionados con la monitorización de la incidencia de reacciones adversas y en el manejo de las mismas	Cuantitativa continua De razón	Dólares
Año de vida ganado	Período de tiempo que corresponde a una superación en la expectativa de vida de un individuo que posee una condición nosológica	Cuantitativa continua De razón	Número de años
Años de vida ajustados por calidad	Unidad de medida de los años ganados con calidad de vida que se han generado por una intervención sanitaria	Cuantitativa continua De intervalo	Unidades QALY Normal: 1 QALY Muerte: 0 QALY
Año libre de recaída	Periodo de tiempo en el cual un paciente que está en tratamiento no cursa con el evento clínico definido como recaída	Cuantitativa continua De razón	Número de años
Razón de incremento de costo-efectividad	Método comparativo de los costos promedio de dos intervenciones alternativas y sus efectos	Cuantitativa continua De razón	Unidades ICER
Perspectiva de los costos	Fuente que financia los tratamientos de la esclerosis múltiple	Cualitativa nominal Nominal	Empresas Promotoras de Salud Estado
Horizonte	Tiempo en el que se proyectan los desenlaces del modelo fármaco-económico	Cuantitativa continua De razón	Número de años

2.4. Criterios de exclusión

De la revisión sistemática se excluyeron los estudios publicados en otros idiomas diferentes al español e inglés, así como también aquellos que no correspondía a ensayos

originales con modelos de costo-efectividad y costo-utilidad. No se evaluarón los que no tenían publicada la información de los desenlaces y de los costos, ni los que incluyeron modelos que no tuvieron en cuenta la perspectiva del pagador. Adicionalmente aquellos que no cumplieron con los criterios de inclusión de la población y que no valoraron las medidas de resultados expuestas anteriormente, como por ejemplo los estudios que determinaron solo efectos adversos de las terapias modificadoras de la enfermedad mas no sus costos.

2.5. Procesamiento de los datos

Los autores, un residente de medicina interna (EO) y un residente de neurología clínica (CN) de forma independiente realizaron una búsqueda de la literatura con términos definidos y en bases de datos establecidas, utilizando la metodología PICO. Cada autor por separado seleccionó los estudios fármaco-económicos de costo-efectividad y costo-utilidad para cada una de las terapias modificadoras de la enfermedad, teniendo en cuenta el título y resumen de publicación. También de manera aislada, se realizó una evaluación de la metodología y diseño de los estudios, de su calidad y el riesgo de sesgo. En los casos donde se presentó discordancia entre los hallazgos de los evaluadores, se recurrió a la revisión de un tercer evaluador experto en metodología (epidemiólogo clínico). La extracción de los datos de desenlaces y resultados se llevó a cabo también de forma independiente, cada autor leyó el 100% de los manuscritos detectados dado que el número no fue importante.

Los resultados principales de los estudios de costo-efectividad son presentados a través de la razón incremental de costo-efectividad (ICER), la cual describe el aumento de los costos de una intervención por cada unidad de beneficio adicional; así, un ICER negativo, indica que una alternativa de terapia modificadora de la enfermedad es más efectiva y menos costosa que otra, y es considerada dominante. Se considera que una terapia es costo-efectiva cuando domina a su comparador o es más costosa y efectiva según la perspectiva del pagador y el umbral que se tenga. Dado lo anterior, se extrajeron los datos de costos directos (que interesan al pagador), de QALY, de otros beneficios evaluados y de los valores de ICER; adicionalmente los datos metodológicos relevantes también se extrajeron. Previendo que pudiera existir mucha heterogeneidad entre los estudios y que

sus resultados no se pudieran agrupar, no se planteó realizar meta-análisis en primera instancia (69,70).

Se esperó que entre los estudios hubiese diferencia en cuanto a la moneda con la que se hicieron los análisis, por ende, se utilizó la herramienta virtual y gratuita *CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter* (versión 1,5 última actualización: 29 de abril de 2016) para hacer la conversión y el ajuste estimado de los costos a una misma moneda con el precio más actual posible. Como se expuso en la operacionalización de las variables, se tuvo en cuenta el valor del dólar. Esta herramienta se actualiza de forma bianual y la última versión incluye el factor de inflación y de conversión para las monedas de 184 países hasta el año 2016, por ende, los costos de los estudios incluidos en el análisis se convirtieron a precio de dólar del 2016, permitiendo así una homogenización de las variables. La herramienta es desarrollada en conjunto por *The Campbell and Cochrane Economics Methods Group* y *The Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre*; se encuentra en el siguiente link <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>.

Independientemente de los valores de ICER publicados, se recalcularon cada uno de ellos con base en los datos primarios que arrojó cada modelo. Por medio del programa *Microsoft Excel – Office 365®* (Microsoft Corporation) se guardó toda la información obtenida en varias hojas de cálculo.

2.6. Evaluación de la calidad de los estudios de costo-efectividad

Organizaciones expertas en evaluaciones económicas en salud han generado pautas para que la publicación de la información sea más homogénea y se puedan generar decisiones basadas en datos completos a la disposición de todo el interesado (71). Pero así como la publicación debe ser de calidad, su contenido también requiere de ciertos elementos mínimos para considerar que el estudio tiene el peso metodológico suficiente para ser tenido en cuenta y evitar que contribuya a producir conclusiones erradas, y de esta manera, se han desarrollado diferentes herramientas como listas de chequeo para evaluar la calidad de los estudios fármaco-económicos según el diseño que tengan, ya sea basándose en un modelo teórico (61,72,73) o en un modelo de ensayo clínico (74). La

desventaja que ocurre al existir tantas pautas de evaluación, es que estas se plantean para evaluaciones económicas en general y ninguna se ha comparado una frente a otra para determinar cuál es mejor; adicionalmente gran parte de la calificación que se da a cada ítem es subjetiva dependiendo del conocimiento que tenga el evaluador sobre métodos fármaco-económicos. Teniendo en cuenta lo anterior, se escogió el instrumento QHES (*Quality of Health Economic Studies*) para evaluar la calidad de los estudios que se incluyeron en la revisión sistemática teniendo en cuenta que es la única herramienta que se desarrolló para estudios de costo-efectividad y provee una escala cuantitativa que permite al evaluador graduar la calidad de la publicación y poder realizar comparaciones más objetivas entre estudio y estudio que la utilice (75). El instrumento está validado y consta de 16 ítems, generando un puntaje entre 0 y 100, donde 100 representa un puntaje perfecto (anexo A).

Cada autor de forma independiente aplicó el instrumento QHES a cada uno de los artículos a incluidos en el análisis y posteriormente se llevó a cabo un consenso entre los dos autores y el epidemiólogo clínico en los casos con desacuerdo. Para estratificar los estudios, la herramienta provee de 4 categorías desde la de más baja calidad hasta la de más alta calidad metodológica (tabla 2-5).

Tabla 2-5: Calidad de los estudios según el puntaje QHES (75)

Calidad	Categoría	Puntos
Más baja	1	0-25
	2	26-50
	3	51-75
Más alta	4	76-100

2.7. Tipo y control de sesgos

Un sesgo es un error sistemático que ocurre cuando hay una diferencia significativa entre el resultado real que ocurre en la población y la observada en el estudio y puede ser de múltiples causas; por ende, priva al resultado de representatividad y su impacto puede variar. Los estudios de costo-efectividad no están exentos de sesgos, puesto que esto depende de ciertas escogencias que haga el diseñador del estudio, como lo relacionado

con el tipo de perspectiva, la selección del comparador, la medición de los costos y del desenlace de la intervención, el horizonte, el umbral tomado y la validación de los métodos usados (62). Se puede decir que los sesgos ocurren en 3 momentos del estudio fármaco-económico: en la fase pre-ensayo (planeación y diseño), en la fase ensayo propiamente (recolección de datos y análisis) y en la fase post-ensayo (publicación). Los sesgos a valorar en cada etapa son (62):

- Etapa pre-estudio:

- Sesgo de perspectiva angosta: selección de perspectiva que no abarque todos los desenlaces y conlleve a omisión de costos y resultados relevantes.
- Sesgo de comparador ineficiente: no se dispone de la mejor terapia costo-efectiva, y se compara lo novedoso con el “mejor cuidado habitual”, produciendo sobreestimación de costos y desenlaces.
- Sesgo de omisión de medición de costo: no se tiene en cuenta gastos que podrían generar efecto negativo sobre la costo-efectividad de la terapia novedosa y se provoca una sobreestimación del costo incremental.
- Sesgo de recolección de datos intermitente: no se conoce en qué periodos de tiempo se debe tomar la información dada la variabilidad de los costos, esto conlleva a infra o sobreestimación de costos.

- Etapa del estudio:

- Sesgo de valoración inválida: el valor monetario que se da a cada medición es incorrecta y provoca una infra o sobreestimación de costos.
- Sesgo de razón de incremento de costo-efectividad ordinal: ocurre cuando el valor de ICER se calcula con escalas ordinales y no de intervalo o de razón de manera que no se puede incluir dicho valor en operaciones matemáticas y la razón expuesta es no informativa ni interpretable.
- Sesgo de doble conteo: el valor de algún costo o beneficio se tiene en cuenta más de 1 vez para arrojar los resultados, esto genera infra o sobreestimación de costos y efectos.
- Sesgo de descuento inapropiado: de acuerdo con el valor de descuento que se haga a lo largo del horizonte y los ciclos propuestos, el ICER puede variar entre si es costo-efectivo o no es costo-efectivo.
- Sesgo de análisis de sensibilidad limitado: dicho análisis permite poner a prueba el ICER en otros contextos en los que se cambian variables importantes en un rango

establecido; al no realizarse adecuadamente, el nivel de certeza asociado al ICER se puede considerar erróneamente como bajo.

- Etapa post-estudio:
 - Sesgo de patrocinador: los estudios del patrocinador de la evaluación económica generan ICER favorables dada su baja calidad metodológica o la intervención hecha en el análisis de los resultados.
 - Sesgo de diseminación y reporte: tendencia a no reportar los hallazgos no significativos en revistas especializadas en comparación con reportes de monografías por la tendencia a que se difunda y se conozca más rápido la información.

Desafortunadamente, así como los modelos de diseño de evaluaciones fármaco-económicas y las herramientas que evalúan su calidad no están homogenizados, hasta ahora no se ha identificado un instrumento diseñado específicamente para el escrutinio de sesgos en estos estudios, por lo que la valoración del riesgo se llevó a cabo por cada autor independientemente sin una herramienta estandarizada y la búsqueda e identificación de cada sesgo explicado anteriormente se hizo analizando la información publicada. Las discordancias documentadas, se llevaron a reunión de consenso con el asesor metodológico.

Para el actual estudio basado en el modelo de una revisión sistemática, se debe tener en cuenta el sesgo de selección de los estudios, el sesgo de información dado el contenido de cada artículo hallado y el sesgo de publicación ante la posibilidad de que no todos los estudios están disponibles para su análisis puesto que no se publicaron en revistas o hacen parte de la llamada “literatura gris” que consiste en manuscritos de divulgación no comercial por lo que no se ubican en las bases de datos y por ende los buscadores no los detectan. Adicionalmente se debe hacer énfasis en que algunos análisis de la literatura han demostrado que los ensayos con resultados positivos y significativos tienen más tendencia de publicarse (76,77). La mitigación de los sesgos se realizó de la siguiente forma:

- Sesgo de selección: la estrategia de búsqueda planteada, la cual es reproducible, se llevó a cabo por dos autores de manera independiente (CN y EO), los resultados se compararon y las discordancias se resolvieron en discusión con el asesor metodológico.

- Sesgo de información: al igual que en el punto anterior, y como se explicó previamente, cada autor individualmente hizo la evaluación de la calidad de cada artículo usando la herramienta QHES y concomitantemente se llevó a cabo la búsqueda e identificación de sesgos sin el uso de un instrumento especializado para tal fin ante su no disponibilidad. Los resultados discordantes entre cada autor se llevaron a discusión con el asesor metodológico.
- Sesgo de publicación: se realizó búsqueda de “literatura gris” a través de la base de datos *Open Grey* la cual se especializa en este tipo de información, los artículos obtenidos se evaluaron de la misma forma mencionada anteriormente.

2.8. Plan de análisis

El análisis de los datos y la discusión se hizo en conjunto entre los autores (CN y EO) y la revisión final se hizo con el asesor metodológico y la directora de tesis. Los estudios no fueron combinados en meta-análisis dado que las comparaciones y desenlaces no fueron similares, por ende, se realizó una síntesis cualitativa de la evidencia.

2.9. Consideraciones éticas

El presente estudio no presenta conflictos de interés y los hallazgos presentados corresponden a las afirmaciones de los investigadores. En la ejecución del proyecto no se contó con financiación externa y los autores expresamos no tener conflicto de interés.

El estudio cumple con los parámetros establecidos por la resolución 8430 de 1993 expedida por el ministerio de salud de Colombia que reglamenta las normas científicas, técnicas y administrativas para investigación en salud (78). Es una investigación que no implicó riesgos para los seres humanos puesto que no se realizaron intervenciones en los mismos y se basó en la revisión de los resultados de publicaciones científicas. Teniendo en cuenta lo anterior y según lo establecido en la resolución, el presente estudio no ameritó el uso de consentimiento informado.

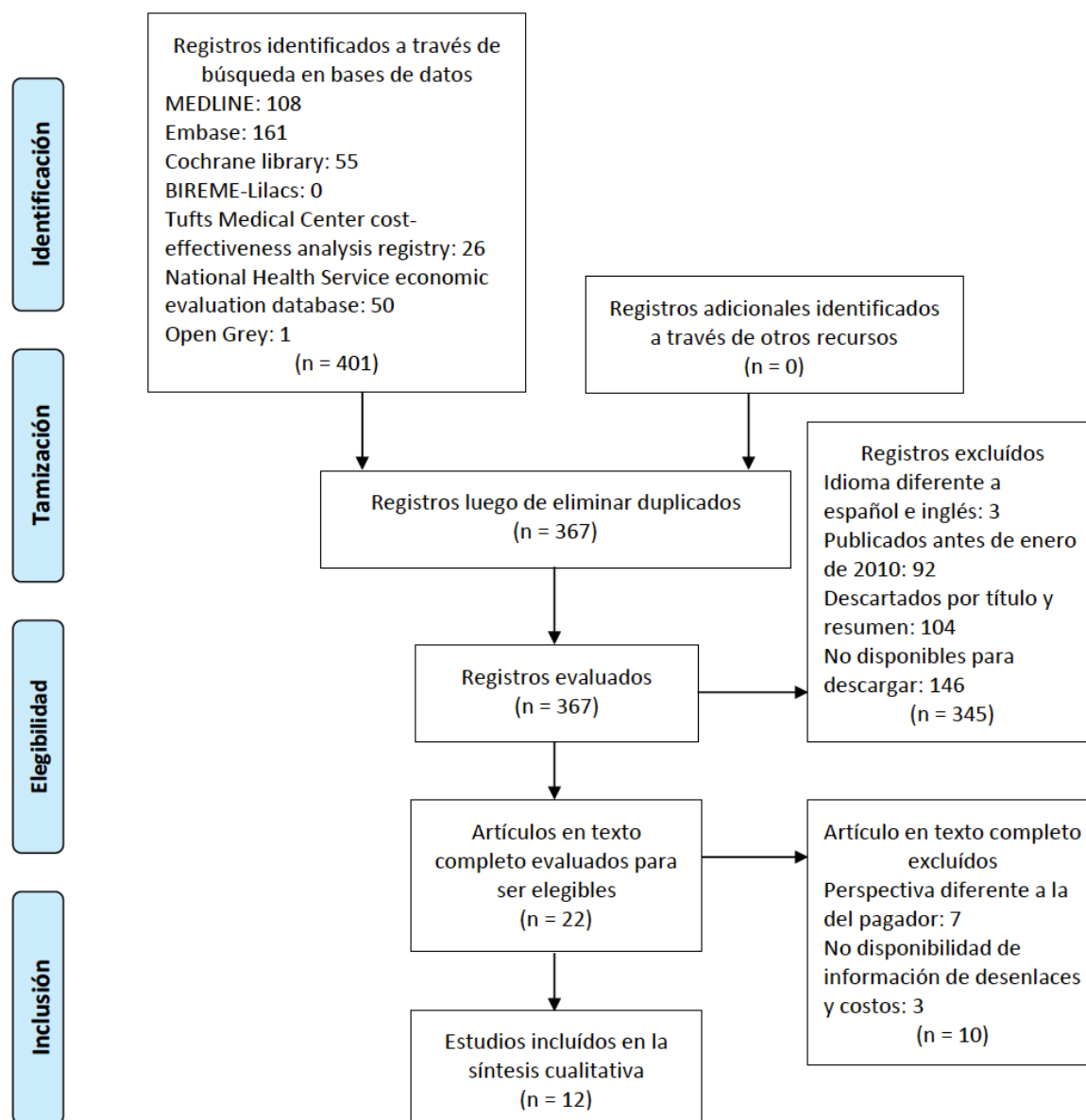
El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

3. Resultados

3.1. Búsqueda

Se obtuvieron un total de 401 registros que estaban relacionados con terapias modificadoras de la enfermedad en esclerosis múltiple y evaluaciones económicas en salud. Los resultados se dividieron así según cada una de las bases de datos usadas: MEDLINE con 108 registros, Embase con 161 registros, *Cochrane library* con 55 registros, BIREME-Lilacs con 0 registros, *Tufts Medical Center cost-effectiveness analysis registry* con 26 registros, *National Health Service economic evaluation database* con 50 registros y *Open Grey* con 1 registro. Luego de eliminar los registros duplicados, los registros publicados antes de enero del 2010, los que tenían idiomas diferentes a español e inglés, los que por su título y resumen no tenían relación con las intervenciones a evaluar o no correspondían a estudios de costo-efectividad y los que no estaban disponibles para descargar al ser resúmenes de congresos, se obtuvieron 22 registros a evaluar en su texto completo. Después de revisar los artículos completos, 12 referencias completaron los criterios de inclusión (66,79–87) (88,89) (figura 3-1).

Figura 3-1: Diagrama de flujo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (90)



3.2. Características de los estudios incluidos

De los 12 estudios incluidos en el análisis, 10 se realizaron con patrocinio de algún laboratorio farmacéutico cuyo medicamento publicitado se incluyó dentro del modelo desarrollado (66,79,81–86,88,89). No todos usaron el mismo modelo, 8 estudios tuvieron

el modelo teórico de Markov (66,79,80,82,84,87–89), 2 estudios realizaron una simulación de eventos discretos (81,83) y los otros 2 ejecutaron un modelo analítico de decisión (85,86). En cuanto a los medicamentos evaluados, 5 estudios evaluaron fármacos de primera línea únicamente (79,80,86,88,89), 2 analizaron fármacos de segunda línea (82,84), 1 trabajo comparó medicamento de segunda línea con los de primera (66), 3 estudiaron medicamentos de tercera línea con uno de segunda línea (81,83,85) y otro comparó intervenciones secuenciales desde primera hasta tercera línea terapéutica (87). Dentro de la medición de los costos hubo variabilidad de la moneda usada, algunos usaron dólares, otros euros, otros libras esterlinas y uno coronas suecas. Dentro de los efectos medidos, la calidad de vida se determinó a través del instrumento EuroQol-5D en la mitad de los estudios (66,81,83,84,88,89) y en los demás no se especificó la herramienta usada para calcular los QALY; este instrumento consta de 5 dimensiones del estado de salud y 3 niveles de severidad para cada una, cada dimensión tiene asignada una constante que se va restando al mejor estado de salud posible representado por el número 1 y así se determina una utilidad a la calidad de vida, por otro lado utiliza un puntaje de 0 a 100 según una escala visual análoga en donde la persona refleja el estado de salud en el momento en el que se aplica el instrumento (91,92). El horizonte establecido también fue variable, siendo en algunos estudios corto entre 2-4 años (85,86) y en otros tan prolongado como de 100 años (81,83). Las tasas de descuento fueron muy similares entre 3% y 5% en la mayoría. Respecto a los desenlaces, 9 estudios calcularon ICER de costo de la enfermedad por QALY (66,80–84,87–89) y 6 estudios determinaron ICER respecto a costo de la enfermedad usando otros denominadores (79,80,85,86,88,89). Las características por cada estudio se exponen en las tablas 3-1 a 3-12.

Tabla 3-1: Características del estudio de Darbà et al (79)

País y año	España, 2014
Modelo	Teórico de Markov
Ciclos y estadios de salud	Ciclos anuales No recaída Sospecha de recaída Recaída no definida por protocolo Recaída definida por protocolo Sin información
Origen de los datos	Estudio CombiRx

Moneda	Euro 2013
Horizonte	10 años
Tasa de descuento	Costos: 3% Efectos: 3%
Población	300.000 pacientes entre 18-60 años 100.000 para cada brazo de tratamiento
Intervenciones	3 brazos Interferón beta 1a IM Acetato de glatiramer 20 mg (referencia) Interferón beta 1a IM + acetato de glatiramer 20 mg
Desenlaces	Costo directo del tratamiento anual Costo de manejo de enfermedad sin y con recaída Número de recaídas evitadas ICER por recaída evitada
Patrocinador	Teva Pharmaceutical (acetato de glatiramer)

Tabla 3-2: Características del estudio de Imani et al (80)

País y año	Irán, 2012
Modelo	Teórico de Markov
Ciclos y estadios de salud	Ciclos mensuales EDSS 0.0-2.5 EDSS 3.0-5.5 EDSS 6.0-7.5 EDSS 8.0-9.5 Recaída EDSS 0.0-2.5 Recaída EDSS 3.0-5.5 Muerte
Origen de los datos	Estudios similares de costo-efectividad
Moneda	Dólar 2011
Horizonte	Tiempo de vida (no especificado)
Tasa de descuento	Costos: 7,2% Efectos: 7,2%
Población	No especificadas las características
Intervenciones	4 brazos Interferón beta 1a IM Interferón beta 1a SC Interferón beta 1b Tratamiento sintomático-placebo (referencia)

Desenlaces	ICER/QALY Costo de productividad perdida
Patrocinador	Ninguno

Tabla 3-3: Características del estudio de Montgomery et al (81)

País y año	Reino Unido, 2016
Modelo	Simulación de eventos discretos
Ciclos y estadios de salud	Los eventos planteados no son estados Cambio EDSS Progresión a secundaria Cambio EDSS en secundaria Recaída Retiro fármaco Evento adverso Muerte
Origen de los datos	Cohorte teórica basada en FREEDOMS y TRANSFORMS Para EDSS > 8 se usó London Ontario Registry
Moneda	Libra esterlina 2015
Horizonte	Tiempo de vida (máximo 100 años)
Tasa de descuento	Costos: 3.5% Efectos: 3.5%
Población	Pacientes de los estudios fase III de fingolimod del subgrupo de enfermedad rápidamente progresiva severa
Intervenciones	2 brazos Fingolimod (referencia) Natalizumab
Desenlaces	Beneficio monetario neto QALY Costo de administración DMT Costo de enfermedad Costo por recaída Costo de tratamiento Costo de efecto adverso
Patrocinador	Novartis pharmaceuticals (fingolimod)

Tabla 3-4: Características del estudio de Maruszczak et al (82)

País y año	Reino Unido, 2014
Modelo	Teórico de Markov
Ciclos y estadios de salud	Ciclos anuales EDSS RRMS 0 EDSS RRMS 1 EDSS RRMS 2 EDSS RRMS 3 EDSS RRMS 4 EDSS RRMS 5 EDSS RRMS 6 EDSS RRMS 7 EDSS RRMS 8 EDSS RRMS 9 EDSS SPMS 0 EDSS SPMS 1 EDSS SPMS 2 EDSS SPMS 3 EDSS SPMS 4 EDSS SPMS 5 EDSS SPMS 6 EDSS SPMS 7 EDSS SPMS 8 EDSS SPMS 9 Muerte
Origen de los datos	2 cohortes teóricas comparativas con esclerosis múltiple altamente activa basada en los estudios FREEDOMS, FREEDOMS II y TRANSFORMS
Moneda	Libra esterlina 2013-2014
Horizonte	50 años
Tasa de descuento	Costos: 3,5% Efectos: 75% a 2 años, 50% a 5 años
Población	No especificadas las características
Intervenciones	2 brazos Fingolimod Dimetil fumarato (referencia)
Desenlaces	QALY Costos
Patrocinador	Novartis pharmaceuticals (fingolimod)

Tabla 3-5: Características del estudio de Montgomery et al (83)

País y año	Reino Unido, 2017
Modelo	Simulación de eventos discretos
Ciclos y estadios de salud	Los eventos planteados no son estados Cambio EDSS Progresión a secundaria Cambio EDSS en secundaria Recaída Retiro fármaco Evento adverso Muerte
Origen de los datos	Cohorte acumulada con esclerosis múltiple altamente activa basada en los estudios FREEDOMS, FREEDOMS II, TRANSFORMS
Moneda	Libra esterlina 2015
Horizonte	100 años
Tasa de descuento	Costos: 3,5% Efectos: 3,5%
Población	1381 pacientes, edad promedio 38,2 años, 2,8 más mujeres que hombres, 6,42 años desde el diagnóstico
Intervenciones	2 brazos Fingolimod (referencia) Alemtuzumab
Desenlaces	Costo total QALY ICER Beneficio monetario neto
Patrocinador	Novartis pharmaceuticals (fingolimod)

Tabla 3-6: Características del estudio de Mauskopf et al (84)

País y año	EE.UU, 2015
Modelo	Teórico de Markov
Ciclos y estadios de salud	Ciclos anuales EDSS 0 EDSS 1.0-1.5 EDSS 2.0-2.5 EDSS 3.0-3.5

Ciclos y estadios de salud	EDSS 4.0-4.5 EDSS 5.0-5.5 EDSS 6.0-6.5 EDSS 7.0-7.5 EDSS 8.0-8.5 EDSS 9.0-9.5 Muerte
Origen de los datos	Cohorte teórica basada en estudios DEFINE, CONFIRM hasta EDSS 6 Para EDSS > 7 se usó London Ontario Registry
Moneda	Dólar 2015
Horizonte	20 años
Tasa de descuento	Costos: 3% Efectos: 3%
Población	Cohorte de pacientes edad promedio 38 años, EDSS 0-6
Intervenciones	3 brazos Dimetil fumarato 240 mg (referencia) Acetato de glatiramer 20 mg Fingolimod 0,5 mg
Desenlaces	Costo total QALY ICER Años de vida ganados
Patrocinador	Biogen Idec (dimetil fumarato)

Tabla 3-7: Características del estudio de Su et al (66)

País y año	Canadá, 2016
Modelo	Teórico de Markov
Ciclos y estadios de salud	Ciclos anuales EDSS RRMS 0 EDSS RRMS 1 EDSS RRMS 2 EDSS RRMS 3 EDSS RRMS 4 EDSS RRMS 5 EDSS RRMS 6 EDSS RRMS 7 EDSS RRMS 8 EDSS RRMS 9

Ciclos y estadios de salud	EDSS SPMS 0 EDSS SPMS 1 EDSS SPMS 2 EDSS SPMS 3 EDSS SPMS 4 EDSS SPMS 5 EDSS SPMS 6 EDSS SPMS 7 EDSS SPMS 8 EDSS SPMS 9 Muerte
Origen de los datos	Cohorte teórica basada en estudios DEFINE, CONFIRM hasta EDSS 6 Para EDSS > 7 se usó London Ontario Registry
Moneda	Dólar canadiense 2013
Horizonte	20 años
Tasa de descuento	Costos: 5% Efectos: 5%
Población	Cohorte con edad promedio 37,8 años, 2,5 más mujeres que hombres, EDSS 0-6
Intervenciones	3 brazos Dimetil fumarato (referencia) Interferón beta 1a 44 mcg SC Acetato de glatiramer
Desenlaces	Costo por progresión de discapacidad Costo promedio por recaída Costo de tratamiento (administración, adquisición) Costos de evento adverso Costo por EDSS Costos totales QALY ICER
Patrocinador	Biogen Idec (dimetil fumarato)

Tabla 3-8: Características del estudio de O`Day et al (85)

País y año	Suecia, 2014
Modelo	Modelo analítico de decisión
Ciclos y estadios de salud	No aplica
Origen de los datos	Cohorte basada en estudios AFFIRM, FREEDOMS
Moneda	Corona sueca 2011
Horizonte	2 años

Tasa de descuento	Costos: no especificado Efectos: no especificado
Población	Cohorte con enfermedad rápidamente progresiva severa
Intervenciones	2 brazos Natalizumab 300 mg Fingolimod 0.5 mg (referencia)
Desenlaces	ICER por recaída evitada
Patrocinador	Biogen Idec (natalizumab)

Tabla 3-9: Características del estudio de Nuijten et al (86)

País y año	Alemania, 2010
Modelo	Modelo analítico de decisión
Ciclos y estadios de salud	No aplica
Origen de los datos	Estudios fase III Estadísticas de población nacional
Moneda	Euro 2008
Horizonte	4 años
Tasa de descuento	Costos: 5% Efectos: 5%
Población	No especificadas las características
Intervenciones	5 brazos Interferón beta 1a 44 mcg SC Interferón beta 1a 30 mcg IM Interferón beta 1b 8000 UI SC Acetato de glatiramer 20 mg SC Placebo (referencia)
Desenlaces	Costo por recaída evitada
Patrocinador	Merck pharma (rebif)

Tabla 3-10: Características del estudio de Bin Sawad et al (87)

País y año	EE.UU, 2017
Modelo	Teórico de Markov
Ciclos y estadios de salud	Ciclos anuales EDSS 0.0-2.5 EDSS 3.0-5.5

Ciclos y estadios de salud	EDSS 6.0-7.5 EDSS 8.0-9.5 Recaída EDSS 0.0-2.5 Recaída EDSS 3.0-5.5 Muerte
Origen de los datos	No especificado
Moneda	Dólar 2014
Horizonte	20 años
Tasa de descuento	Costos: 3% Efectos: 3%
Población	No especificadas las características
Intervenciones	4 brazos Manejo sintomático Interferón beta 1a IM como primera línea Natalizumab como segunda línea Alemtuzumab como tercera línea
Desenlaces	ICER QALY
Patrocinador	Ninguno

Tabla 3-11: Características del estudio de Noyes et al (88)

País y año	EE.UU, 2011
Modelo	Teórico de Markov
Ciclos y estadios de salud	Ciclos anuales No especifica estados
Origen de los datos	Estudio Sonya Slifka
Moneda	Dólar 2005
Horizonte	10 años
Tasa de descuento	Costos: 3% Efectos: no especificado
Población	1121 participantes a quienes se aplicó la encuesta
Intervenciones	5 brazos Interferón beta 1a IM Interferón beta 1a SC Interferón beta 1b Acetato de glatiramer Tratamiento de soporte básico (referencia)
Desenlaces	QALY de cada fármaco en 10 años

Desenlaces	ICER/QALY
Patrocinador	Biogen Idec (avonex), NIH/NMSS y otros

Tabla 3-12: Características del estudio de Soini et al (89)

País y año	Finlandia, 2017
Modelo	Teórico de Markov
Ciclos y estadios de salud	Ciclos anuales EDSS RRMS 0 EDSS RRMS 1 EDSS RRMS 2 EDSS RRMS 3 EDSS RRMS 4 EDSS RRMS 5 EDSS RRMS 6 EDSS RRMS 7 EDSS RRMS 8 EDSS RRMS 9 EDSS SPMS 0 EDSS SPMS 1 EDSS SPMS 2 EDSS SPMS 3 EDSS SPMS 4 EDSS SPMS 5 EDSS SPMS 6 EDSS SPMS 7 EDSS SPMS 8 EDSS SPMS 9 Muerte
Origen de los datos	Registro finlandes 1991-2010 London, Ontario Registry para etapa progresiva Costos del DEFENSE survey
Moneda	Euro 2013-2014
Horizonte	15 años
Tasa de descuento	Costos: 3% Efectos: 3%
Población	Cohorte 713 pacientes, edad promedio 35,6 años, 2,57 más mujeres que hombres, EDSS 0-6.5
Intervenciones	7 brazos Interferón beta 1a 30 mcg IM Interferón beta 1a 44 mcg SC

Intervenciones	Interferón beta 1b 250 mcg Acetato de glatiramer 20 mg Teriflunomida 14 mg Dimetil fumarato 240 mg Placebo (referencia)
Desenlaces	ICER/QALY
Patrocinador	Sanofi Genzyme (teriflunomida)

3.3. Sesgo de los estudios

- Etapa pre-estudio:

Los 12 estudios incluidos tienen el sesgo de perspectiva angosta ya que uno de los criterios de inclusión fue que los modelos tuvieran la perspectiva del pagador teniendo en cuenta la recomendación del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud para Colombia (55), ya que reconocen las dificultades de generar modelos con perspectiva de sociedad incluyan todos los costos y beneficios posibles, aumentando más la heterogeneidad de los resultados al intentar comparar diferentes publicaciones. Dado lo anterior, no se tuvo en cuenta la presencia de este sesgo para el análisis de los datos. En relación con lo anterior, únicamente un estudio contó con una perspectiva de pagador y sociedad a la vez (86). Se identificaron 5 estudios con sesgos por comparador inadecuado; 4 estudios donde el diseño incluye la terapia con placebo (control de síntomas) como referente del tratamiento a evaluar (80,86,88,89) y 1 estudio que comparó fármacos de diferentes líneas de tratamiento en el escenario de enfermedad altamente activa pero en donde el referente no tiene estudios diseñados para demostrar su efectividad en este contexto (83). Hay sesgo por omisión de costos en 5 estudios (80,85–88) por la no inclusión del costo del tratamiento de los efectos adversos asociados a las intervenciones. Por último, se identificaron 2 estudios con sesgo por recolección intermitente de datos; en uno de ellos la metodología de recolección de datos no se informa claramente (80) y en el otro se tomó la información a partir de encuestas de autoreporte y no de las cohortes de los estudios fase III del tratamiento (88).

- Etapa del estudio:

Ninguno de las 12 publicaciones presenta sesgos por valoración invalida, uso de ICER ordinales o doble conteo de costos. Sin embargo, se identificaron sesgos por descuento inapropiado y análisis de sensibilidad limitado. Respecto al uso de

descuento inapropiado en los costos, se identificaron 3 estudios donde se plantea un descuento arbitrario (80) o no se especifica el uso de descuentos (85,88). En cuanto a los análisis de sensibilidad que buscan evaluar la consistencia de los resultados del modelo, fue limitado en 1 trabajo (79) y no se realizó en otro (80).

▪ Etapa post-estudio:

Ninguno de los 12 estudios presenta sesgos con relación a la fase de diseminación y reporte de los análisis, ya que las publicaciones se hicieron en revistas especializadas con la exposición de hallazgos significativos. Por el contrario 10 de los 12 estudios presentan sesgos probables con relación al patrocinador del estudio y los resultados de costo-efectividad presentados (66,79,81–86,88,89). Se identifica relación entre el patrocinador y los resultados que favorecen el medicamento producido como se presenta a continuación: 1 estudio cuyo patrocinador es Teva Pharmaceutical productor de acetato de glatiramer (79), 3 estudios de Novartis Pharmaceuticals productor de fingolimod (81–83), 3 estudios de Biogen Idec casa farmacéutica de dimetil fumarato y natalizumab (66,84,85), 1 estudio de Merck Pharma productor de interferón beta-1a subcutáneo (86) y 1 estudio de Sanofi/Genzyme productor de teriflunomida. Un estudio patrocinado por Biogen Idec no mostró resultados que favorecieran la terapia con interferón beta-1a intramuscular (88). Los 2 estudios restantes no cuentan con patrocinio de la industria farmacéutica y los resultados del análisis fármaco-económico resultante fueron de costo-efectividad a favor del uso de interferón beta-1a intramuscular (80) y de ausencia de costo-efectividad para el uso de terapias modificadoras de la enfermedad por estar el valor sobre el umbral de precio dispuesto a pagar establecido en el análisis (87).

Los sesgos particulares a cada estudio se presentan en las tablas 3-13 a 3-24.

Tabla 3-13: Sesgos del estudio de Darbà et al (79)

Etapa pre-estudio	Perspectiva angosta: pagador
Etapa estudio	Análisis de sensibilidad restringido únicamente al variar el costo de los fármacos.
Etapa post-estudio	Patrocinado por Teva Pharmaceutical, fabricante de acetato de glatiramer, con resultados del análisis que lo favorecen.

Tabla 3-14: Sesgos del estudio de Imani et al (80)

Etapa pre-estudio	Perspectiva angosta: pagador Comparador ineficiente: interferón beta-1a intramuscular, beta-1a subcutáneo, beta-1b vs. placebo como referente Omisión en medición de costos: no incluye costo de manejo de efectos adversos asociados a tratamiento. Recolección de datos intermitente: no se describe con claridad método de recolección de datos. Análisis de sensibilidad: no fue realizado
Etapa estudio	Descuento inapropiado: se elige de forma arbitraria sin justificación un descuento de 7.2%
Etapa post-estudio	No

Tabla 3-15: Sesgos del estudio de Montgomery et al (81)

Etapa pre-estudio	Perspectiva angosta: pagador
Etapa estudio	No
Etapa post-estudio	Patrocinado por Novartis Pharmaceuticals, fabricante de fingolimod, con resultados del análisis que lo favorecen.

Tabla 3-16: Sesgos del estudio de Maruszczak et al (82)

Etapa pre-estudio	Perspectiva angosta: pagador
Etapa estudio	No
Etapa post-estudio	Patrocinado por Novartis Pharmaceuticals, fabricante de fingolimod, con resultados del análisis que lo favorecen.

Tabla 3-17: Sesgos del estudio de Montgomery et al (83)

Etapa pre-estudio	Perspectiva angosta: pagador Comparador ineficiente: alemtuzumab vs. fingolimod como referente en enfermedad altamente activa
Etapa estudio	No
Etapa post-estudio	Patrocinado por Novartis Pharmaceuticals, fabricante de fingolimod, con resultados del análisis que lo favorecen.

Tabla 3-18: Sesgos del estudio de Mauskopf et al (84)

Etapa pre-estudio	Perspectiva angosta: pagador
Etapa estudio	No
Etapa post-estudio	Patrocinado por Biogen Idec, fabricante de dimetil fumarato, con resultados del análisis que lo favorecen.

Tabla 3-19: Sesgos del estudio de Su et al (66)

Etapa pre-estudio	Perspectiva angosta: pagador
Etapa estudio	No
Etapa post-estudio	Patrocinado por Biogen Idec, fabricante de dimetil fumarato, con resultados del análisis que lo favorecen.

Tabla 3-20: Sesgos del estudio de O`Day et al (85)

Etapa pre-estudio	Perspectiva angosta: pagador Omisión de medición de costos: no incluye costo de manejo de efectos adversos asociados a tratamiento.
Etapa estudio	Descuento inapropiado: no se especifico descuento
Etapa post-estudio	Patrocinado por Biogen Idec, fabricante de natalizumab, con resultados del análisis que lo favorecen.

Tabla 3-21: Sesgos del estudio de Nuijten et al (86)

Etapa pre-estudio	Omisión de medición de costos: no incluye costo de manejo de efectos adversos asociados a tratamiento.
Etapa estudio	No
Etapa post-estudio	Patrocinado por Merck Pharma, fabricante de Interferón beta-1a subcutáneo, con resultados del análisis que lo favorecen.

Tabla 3-22: Sesgos del estudio de Bin Sawad et al (87)

Etapa pre-estudio	Perspectiva angosta: pagador Omisión de medición de costos: no incluye costo de manejo de efectos adversos asociados a tratamiento.
Etapa estudio	No
Etapa post-estudio	No

Tabla 3-23: Sesgos del estudio de Noyes et al (88)

Etapa pre-estudio	Perspectiva angosta: pagador Comparador ineficiente: interferón beta-1a intramuscular, beta-1a subcutáneo, beta-1b, acetato de glatiramer vs control de síntomas (placebo) como referente Omisión en medición de costos: no incluye costo de manejo de efectos adversos asociados a tratamiento. Recolección de datos intermitente: información tomada de encuestas.
Etapa estudio	Descuento inapropiado: no se especificó descuento
Etapa post-estudio	Patrocinado por Biogen Idec, fabricante de interferón beta-1a intramuscular, pero los resultados no lo favorecen.

Tabla 3-24: Sesgos del estudio de Soini et al (89)

Etapa pre-estudio	Perspectiva angosta: pagador
Etapa estudio	No
Etapa post-estudio	Patrocinado por Sanofi/Gezyme, fabricante de teriflunomida, con resultados del análisis que lo favorecen.

3.4. Análisis de los costos

Se identificaron 12 estudios a incluir en el análisis de costos, sin embargo, la heterogeneidad en los protocolos y sus resultados no permite realizar un análisis estadístico agrupado, por lo cual se presentan los resultados con un análisis descriptivo. Se clasificaron los estudios en dos grupos de acuerdo con los desenlaces reportados en cada uno, donde se identificaron 9 estudios (66,80–84,87–89) con medición de ICER costo/QALY y 8 estudios (66,79,80,84–86,88,89) con reporte de ICER costo/otras medidas de costo-efectividad. La información se presenta a continuación en las tablas 3-25 y 3-26, donde a su vez se clasificaron los estudios en líneas de tratamiento como se planteó en el marco teórico. Se designó la línea terapéutica a la que pertenece el estudio de acuerdo con el medicamento empleado como referente para el análisis fármaco-económico o, en el caso que el referente empleado fuese placebo, se clasificaron de acuerdo con la línea de tratamiento a la cual corresponden la mayoría de los fármacos analizados.

- Estudios con medición de ICER costo/QALY:

Se identificaron 9 estudios, agrupados así: primera línea de tratamiento 3 estudios (80,88,89), segunda línea 5 estudios (66,81–84) y tercera línea un estudio (87). Los estudios que analizaron medicamentos de primera línea incluyeron interferón beta-1a SC e IM e interferón beta-1b en 3 estudios (80,88,89) comparados con placebo, tratamiento sintomático y/o tratamiento de soporte. Se evaluó acetato de glatiramer en dos estudios (88,89) y teriflunomida y dimetil fumarato en un estudio (89). Se identificaron dos estudios donde no se define el umbral de costo-efectividad cuyo valor se está dispuesto a pagar (88,89) y el umbral en el otro estudio fue elegido de forma arbitraria (80). Los resultados reportan en dos estudios (80,88) que ninguna de las terapias modificadoras de la enfermedad es costo-efectiva o no se encuentra debajo del umbral a pagar con los siguientes ICER: interferón beta-1a SC vs placebo \$1.251.651,37; interferón beta-1b vs placebo \$1.474.660,26; interferón beta-1a IM vs placebo \$1.255.296,26; interferón beta-1a SC vs placebo \$2.086.133,34; interferón beta-1b vs placebo \$1.564.504,36; y acetato de glatiramer vs placebo \$3.064.381,64. El interferón beta-1a IM es costo-efectivo frente a placebo en 1 estudio con ICER \$651.726,97 (80), interferón beta-1b es dominante frente a placebo en un estudio con ICER \$-315.109,45 (89) y teriflunomida es dominante frente a acetato de glatiramer y los interferones, pero no frente a placebo y dimetil fumarato con los ICER respectivos: interferón beta 1a IM vs teriflunomida \$-89.727,55; interferón beta-1a SC vs teriflunomida \$-53.046,92; interferón beta-1b vs teriflunomida \$-112.768,85; acetato de glatiramer vs teriflunomida \$-121.840,37; dimetil fumarato vs teriflunomida \$84.748,76 y placebo vs teriflunomida \$26.992,16 (89).

En cuanto a los estudios que analizaron medicamentos con referentes de segunda línea, se evaluaron dimetil fumarato en 3 estudios (66,82,84), fingolimod en 4 estudios (81–84), acetato de glatiramer en 2 estudios (66,84) e interferón beta-1a SC, natalizumab y alemtuzumab en un estudio cada uno (66,81,82). El umbral de costo-efectividad a pagar elegido en los estudios está entre 20,000 y 50,000 dólares en moneda del año 2016 en 4 estudios (66,81–83) y no fue definido en uno de los estudios (84). Los resultados presentados son bastante heterogéneos, hallándose dimetil fumarato como una opción costo-efectiva en dos estudios comparado con acetato de glatiramer, interferón beta-1a SC y fingolimod con los siguientes ICER: dimetil fumarato vs interferón beta-1a SC \$8.968,15; dimetil fumarato vs acetato de glatiramer

\$37.074,31 y acetato de glatiramer vs dimetil fumarato \$-158.897,93; fingolimod vs dimetil fumarato \$-92.988,97 (66,84). Fingolimod es costo-efectivo en 73% de los casos en un estudio realizado en Reino Unido donde el descuento en salud aplicado a ciertos medicamentos es variable y confidencial, el ICER obtenido fue fingolimod vs dimetil fumarato \$18.611.53 (82). Finalmente, natalizumab y alemtuzumab fueron dominantes sobre fingolimod en dos estudios con los ICER respectivos \$22.298,21 y \$-49.221 (81,83).

Por último, en la tercera línea de tratamiento se encontró un único estudio que comparó las alternativas de terapias modificadoras de la enfermedad organizadas en estrategias escalonadas con manejo sintomático, ubicando interferón beta-1a SC, natalizumab y alemtuzumab de forma sucesiva (87). Se plantea un umbral de costo-efectividad de 50,000 a 100,000 dólares de 2016; sin embargo, ninguna de las terapias modificadoras de enfermedad resultó costo-efectiva frente al manejo sintomático obteniéndose los siguientes ICER: interferón beta-1a IM vs manejo sintomático \$2.342.900,06 y natalizumab vs interferón beta-1a IM \$5.161.233,95; pero alemtuzumab fue dominante frente a natalizumab con ICER -1.656.266,07 (87).

Tabla 3-25: Resultados de los estudios que evaluaron ICER costo/QALY

Estudio	Costo+	QALY	Umbral**	ICER = Costo/QALY
Estudios con terapias de primera línea				
(80)	Total de por vida por paciente Interferón beta 1a IM: \$154.717,79 Interferón beta 1a SC: \$269.592,47 Interferón beta 1b: \$321.121,43 Tratamiento sintomático: \$21.765,47	Interferón beta 1a IM: 9,285 Interferón beta 1a SC: 9,279 Interferón beta 1b: 9,285 Tratamiento sintomático: 9,081	Arbitrario \$53.649,18 (\$50.000)	Interferón beta 1a IM vs placebo: \$651.726,97 Interferón beta 1a SC vs placebo: \$1.251.651,37 Interferón beta 1b vs placebo: \$1.474.660,26

Estudio	Costo+	QALY	Umbral**	ICER = Costo/QALY
Estudios con terapias de primera línea				
(89)	<p>Total por paciente</p> <p>Interferón beta 1a IM: \$402.073,95</p> <p>Interferón beta 1a SC: \$385.053,42</p> <p>Interferón beta 1b: \$452.451,97</p> <p>Acetato de glatiramer: \$408.204,65</p> <p>Teriflunomida: \$378.475,60</p> <p>Dimetil fumarato: \$386.018,24</p> <p>Placebo: \$368.002,64</p>	<p>Interferón beta 1a IM: 7,456</p> <p>Interferón beta 1a SC: 7,595</p> <p>Interferón beta 1b: 7,063</p> <p>Acetato de glatiramer: 7,475</p> <p>Teriflunomida: 7,719</p> <p>Dimetil fumarato: 7,808</p> <p>Placebo: 7,331</p>	No especificado	<p>Interferón beta 1a IM vs Placebo: \$272.570,47</p> <p>Interferón beta 1a SC vs Placebo: \$64.586,29</p> <p>Interferón beta 1b vs Placebo: \$-315.109,45</p> <p>Acetato de glatiramer vs Placebo: \$279.180,66</p> <p>Teriflunomida vs Placebo: \$26.992,16</p> <p>Dimetil fumarato vs Placebo: \$37.768,56</p> <p>Interferón beta 1a IM vs Teriflunomida: \$-89.727,55</p> <p>Interferón beta 1a SC vs Teriflunomida: \$-53.046,92</p> <p>Interferón beta 1b vs Teriflunomida: \$-112.768,85</p> <p>Acetato de glatiramer vs Teriflunomida: \$-121.840,37</p> <p>Dimetil fumarato vs Teriflunomida: \$84.748,76</p> <p>Placebo vs Teriflunomida: \$26.992,16</p>

Estudio	Costo+	QALY	Umbral**	ICER = Costo/QALY
Estudios con terapias de primera línea				
(88)	Total por 10 años por paciente Interferón beta 1a IM: \$563.626,85 Interferón beta 1a SC: \$585,462.76 Interferón beta 1b: \$593.269,22 Acetato de glatiramer: \$573.889,25 Tratamiento de soporte básico: \$322.609,95	Interferón beta 1a IM: 6,692 Interferón beta 1a SC: 6,626 Interferón beta 1b: 6,673 Acetato de glatiramer: 6,582 Tratamiento de soporte básico: 6,5	No especificado	Interferón beta 1a IM vs placebo: \$1.255.296,26 Interferón beta 1a SC vs placebo: \$2.086.133,34 Interferón beta 1b vs placebo: \$1.564.504,36 Acetato de glatiramer vs placebo: \$3.064.381,64
Estudios con terapias de segunda línea				
(81)	Total Fingolimod: \$487.663,79 Natalizumab: \$491.454,49	Fingolimod: 6,18 Natalizumab: 6,35	\$29.123,13- \$43.684,69 (£20.000-30.000)	Natalizumab vs Fingolimod: \$22.298,21
(82)	Total Fingolimod: \$528.396,27 Dimetil fumarato: \$514.065,39	fingolimod 4,7 Dimetil fumarato: 3,93	\$44.487,41 (£30.000)	Fingolimod vs Dimetil fumarato: \$18.611.53
(83)	Total Alemtuzumab: \$290.189,57 Fingolimod: \$300.033,77	Alemtuzumab: 4.64 Fingolimod: 4.44	\$29.030,89 - \$43.546,33 (£20.000-30.000)	Alemtuzumab vs Fingolimod: \$-49.221
(84)	Total por 20 años por paciente Dimetil fumarato \$858.666,84 Acetato de glatiramer \$930.170,91 Fingolimod \$892.049,88	Dimetil fumarato: 6.856 Acetato de glatiramer: 6.406 Fingolimod: 6.497	No especificado	Acetato de glatiramer vs Dimetil fumarato: \$-158.897,93 Fingolimod vs Dimetil fumarato: \$-92.988,97

Estudio	Costo+	QALY	Umbral**	ICER = Costo/QALY
Estudios con terapias de segunda línea				
(66)	Total por DMT Dimetil fumarato: \$204.270,04 Acetato de glatiramer: \$184.658,08 interferón beta 1a SC: \$201.795,22	Dimetil fumarato: 5,885 Acetato de glatiramer: 5,357 interferón beta 1a SC: 5,610	\$42.017,21 (\$50.000)	Dimetil fumarato vs Interferón beta 1a SC: \$8.968,15 Dimetil fumarato vs Acetato de glatiramer: \$37.074,31
Estudios con terapias de tercera línea				
(87)	Total por 20 años por paciente Manejo sintomático: \$164.346,40 Interferón beta 1a: \$562.639,41 Natalizumab: \$717.476,43 Alemtuzumab: \$684.351,11	Manejo sintomático: 10,49 Interferón beta 1a: 10,66 Natalizumab: 10,69 Alemtuzumab: 10,71	\$50.995,99- \$101.991,98 (\$50.000-100.000)	Interferón beta 1a IM vs Manejo sintomático: \$2.342.900,06 Natalizumab vs Interferón beta 1a IM: \$5.161.233,95 Alemtuzumab vs Natalizumab: \$-1.656.266,07
(84)	Total por 20 años por paciente Dimetil fumarato \$858.666,84 Acetato de glatiramer \$930.170,91 Fingolimod \$892.049,88	Dimetil fumarato: 6.856 Acetato de glatiramer: 6.406 Fingolimod: 6.497	No especificado	Acetato de glatiramer vs Dimetil fumarato: \$-158.897,93 Fingolimod vs Dimetil fumarato: \$-92.988,97
(66)	Total por DMT Dimetil fumarato: \$204.270,04 Acetato de glatiramer: \$184.658,08 interferón beta 1a SC: \$201.795,22	Dimetil fumarato: 5,885 Acetato de glatiramer: 5,357 interferón beta 1a SC: 5,610	\$42.017,21 (\$50.000)	Dimetil fumarato vs Interferón beta 1a SC: \$8.968,15 Dimetil fumarato vs Acetato de glatiramer: \$37.074,31

Estudio	Costo+	QALY	Umbral**	ICER = Costo/QALY
Estudios con terapias de tercera línea				
(87)	Total por 20 años por paciente Manejo sintomático: \$164.346,40 Interferón beta 1a: \$562.639,41 Natalizumab: \$717.476,43 Alemtuzumab: \$684.351,11	Manejo sintomático: 10,49 Interferón beta 1a: 10,66 Natalizumab: 10,69 Alemtuzumab: 10,71	\$50.995,99-\$101.991,98 (\$50.000-100.000)	Interferón beta 1a IM vs Manejo sintomático: \$2.342.900,06 Natalizumab vs Interferón beta 1a IM: \$5.161.233,95 Alemtuzumab vs Natalizumab: \$-1.656.266,07

+ precio del dólar para el año 2016

** Umbral expresado como costo/QALY, (umbral sin conversión a precio dólar 2016 del estudio)

▪ Estudios con medición de ICER costo/otro desenlace:

Se identificaron 8 estudios de los cuales son: primera línea de tratamiento 5 estudios (79,80,86,88,89); segunda línea 3 estudios (66,84,85) y tercera línea ningún estudio. Los hallazgos reportados son bastante heterogéneos con medición de diferentes desenlaces lo cual dificulta aún más su comparación directa, por lo cual se realizó el análisis agrupando desenlaces similares.

- ICER costo/recaída evitada:

Tres estudios evaluaron este desenlace, dos de ellos incluyeron medicamentos de primera línea (79,86) y uno analizó medicamentos de segunda línea para pacientes con esclerosis múltiple en general y pacientes con alta actividad de la enfermedad (85). El primer estudio compara acetato de glatiramer, interferón beta-1a IM y la combinación de ambos, sin definir un umbral; el resultado considera que el acetato de glatiramer podría ser costo-efectivo con un ICER \$2.655,20 (79). El segundo estudio utiliza como referente placebo comparado con interferón beta-1a IM, interferón beta-1a SC, interferón beta-1b y acetato de glatiramer con los siguientes ICER respectivamente: interferón beta-1a SC vs placebo \$-77.526,66; interferón beta-1a IM vs placebo \$-201.131,40; interferón beta-1b vs placebo \$-81.514,18; acetato de glatiramer vs placebo \$-104.883,37 (86). El resultado negativo es debido a que el tratamiento de placebo no disminuye ninguna recaída, mientras las terapias modificadoras de enfermedad, si bien son más costosas, si disminuyen las recaídas. Se considera interferón beta 1a IM como el tratamiento más dominante dado su menor costo (tabla 3-26). Respecto a los estudios de segunda línea de

tratamiento que evaluaron costo/recaída evitada se compara natalizumab vs fingolimod para paciente con esclerosis múltiple en general y el subgrupo de pacientes con alta actividad, con un umbral definido de \$60,800 aproximadamente (85). Los ICER resultantes son natalizumab vs fingolimod \$3.131,47 para enfermedad general y natalizumab vs fingolimod: \$-687,55 para población con alta actividad; por lo cual se considera natalizumab costo-efectivo en población con esclerosis múltiple en general y es dominante en alta actividad (tabla 3-26).

- ICER costo/años libres de recaída:

Se identificaron 2 estudios con medicamentos de primera línea (80,88), pero ningún estudio con medicamentos de segunda línea; no se especifica un umbral de costo a pagar. El primer estudio favorece el uso de interferón beta-1a IM sobre los otros interferones al compararlos con placebo, con los siguientes ICER interferón beta-1a IM vs placebo \$47.145,82; interferón beta-1a SC vs placebo \$96.807,79 e interferón beta 1b vs placebo \$109.654,62 (86). Por el contrario, en el otro estudio se identifica que ninguna de las terapias modificadoras de enfermedad es costo-efectiva frente al tratamiento de soporte de referencia, con los siguientes ICER: interferón beta-1a IM vs placebo \$423.579,79; interferón beta 1a SC vs placebo \$303.175,09; interferón beta-1b vs placebo \$264.574,07 y acetato de glatiramer vs placebo \$303.477,41 (88). Sin embargo, no se especifica en este estudio un umbral a pagar por año de vida libre de recaída.

- ICER costo/años de vida ganados:

Se identificaron 2 estudios con medicamentos de primera línea (80,89) y 2 estudios con medicamentos de segunda línea (66,84) que evaluaron este desenlace. No se especifica un umbral de costo-efectividad a pagar en ninguno de los estudios. Respecto a los estudios con medicamentos de primera línea los resultados son discordantes. El primer estudio compara interferón beta-1a IM, interferón beta-1a SC, interferón beta-1b IM contra manejo sintomático/placebo con el resultado de los siguientes ICER respectivamente: \$4.924.159,56; \$10.326.125 y \$11.513.690,39; donde la opción más costo-efectiva sería el interferón beta-1a IM (80). El segundo estudio compara interferón beta-1a IM, interferón beta-1a SC, interferón beta-1b, acetato de glatiramer, teriflunomida, dimetil fumarato y placebo, utilizando como referencia a placebo y a teriflunomida (89). Como se observa en la tabla 3-26 la diferencia en años ganados entre las distintas terapias es muy poca y por tanto los diferentes ICER resultan muy costosos; sin embargo, la opción

probablemente más costo-efectiva sería teriflunomida con ICER \$872.746,66 el cual es significativamente menos costoso que las demás opciones (89). Respecto al análisis empleando como referente teriflunomida, el resultado no es interpretable dado que se presenta un resultado negativo (denominador negativo), sin significado en dominancia, dado que el comparador (teriflunomida) tuvo mejor rendimiento en el desenlace de años de vida ganados (tabla 3-26). En cuanto a los estudios con medicamentos de segunda línea que evaluaron años de vida ganados, estos presentan también resultados discordantes. El primer estudio compara dimetil fumarato, interferón beta-1a SC y acetato de glatiramer, empleando como referencia a dimetil fumarato con los siguientes ICER \$309.352,48 y \$1.032.208,4 respectivamente (66). Se considera que probablemente el uso de interferón beta-1a SC es costo-efectivo. El segundo estudio compara acetato de glatiramer, fingolimod y dimetil fumarato (referencia), con los siguientes ICER: acetato de glatiramer vs dimetil fumarato \$-2.553.716,7 y fingolimod vs. dimetil fumarato \$59.612,571 (84). En la tabla 3-26 se evidencia que el mejor rendimiento en cuanto a años de vida ganados lo tiene dimetil fumarato, por lo cual el ICER con signo negativo no puede interpretarse como dominancia; por el contrario, se concluye que dimetil fumarato es probablemente costo-efectivo, mientras acetato de glatiramer y fingolimod no lo son.

- ICER costo/años en EDSS bajo (0.0-5.0):

Sólo un estudio con medicamentos de primera línea empleó el desenlace de EDSS bajo definido como puntaje entre 0.0 y 5.0; en este se comparan interferón-beta 1a IM, interferón beta-1a SC, interferón beta-1b y placebo (referente) (80). El resultado favorece el uso de interferón beta-1a IM con un ICER \$54.712,50; el cual es significativamente menor a los otros ICER con interferón beta-1a SC vs placebo \$123.296,54 e interferón beta-1b vs placebo \$132.458,74 (tabla 3-26).

Tabla 3-26: Resultados de los estudios que evaluaron ICER costo/otro desenlace

Estudio	Costo+	Otro desenlace	ICER = costo/otro desenlace
Estudios con terapias de primera línea			
(79)	Total por estado de salud No recaída: AG \$15.949,35 IFN \$18.337,82 AG+IFN \$32.582,07 Sospecha de recaída: AG \$16.255,44 IFN \$18588.27 AG+IFN \$32.832,51 Recaída no definida por protocolo: AG \$21.710,80 IFN \$24.043,63 AG+IFN \$38.287,87 Recaída definida por protocolo: AG \$55.322,15 IFN \$57.654,99 AG+IFN \$71.899,24	Total de recaídas Acetato de glatiramer: 3,81 Interferón beta 1a IM: 4,18 Terapia dual: 4,08	Costo/recaída evitada Acetato de glatiramer vs Interferón beta 1a IM: \$2.655,20 Acetato de glatiramer vs Terapia dual: \$11.650,52

Estudio	Costo+	Otro desenlace	ICER = costo/otro desenlace
Estudios con terapias de primera línea			
(80)	<p>Total de por vida por paciente</p> <p>Interferón beta 1a IM: \$154.717,79</p> <p>Interferón beta 1a SC: \$269.592,47</p> <p>Interferón beta 1b: \$321.121,43</p> <p>Tratamiento sintomático: \$21.765,47</p>	<p>Años de vida ganados por paciente</p> <p>Interferón beta 1a IM: 14,818</p> <p>Interferón beta 1a SC: 14,815</p> <p>Interferón beta 1b: 14,817</p> <p>Tratamiento sintomático: 14,791</p> <p>Años en EDSS 0.0-5.0 por paciente</p> <p>Interferón beta 1a IM: 14,71</p> <p>Interferón beta 1a SC: 14,29</p> <p>Interferón beta 1b: 14,54</p> <p>Tratamiento sintomático: 12,28</p> <p>Años libres de recaída por paciente</p> <p>Interferón beta 1a IM: 14,24</p> <p>Interferón beta 1a SC: 13,98</p> <p>Interferón beta 1b: 14,15</p> <p>Tratamiento sintomático: 11,42</p>	<p>Costo/año de vida ganado</p> <p>Interferón beta 1a IM vs placebo: \$4.924.159,56</p> <p>Interferón beta 1a SC vs placebo: \$10.326.125</p> <p>Interferón beta 1b vs placebo: \$11.513.690,39</p> <p>Costo/año en EDSS 0.0-5.0</p> <p>Interferón beta 1a IM vs placebo: \$54.712,50</p> <p>Interferón beta 1a SC vs placebo: \$123.296,54</p> <p>Interferón beta 1b vs placebo: \$132.458,74</p> <p>Costo/año libre de recaída</p> <p>Interferón beta 1a IM vs placebo: \$47.145,82</p> <p>Interferón beta 1a SC vs placebo: \$96.807,79</p> <p>Interferón beta 1b vs placebo: \$109.654,62</p>

Estudio	Costo+	Otro desenlace	ICER = costo/otro desenlace
Estudios con terapias de primera línea			
(86)	Total Interferón beta 1a SC: \$139.230,41 Interferón beta 1a IM: \$132.618,83 Interferón beta 1b: \$133.199,10 Acetato de glatiramer: \$118.172,27 Placebo: \$35.007,34	Recaídas Interferón beta 1a SC: 2,8 Interferón beta 1a IM: 3,65 Interferón beta 1b: 2,94 Acetato de glatiramer: 3,35 Placebo: 4,14	Costo/recaída evitada Interferón beta 1a SC vs Placebo: \$-77.526,66 Interferón beta 1a IM vs Placebo: \$-201.131,40 Interferón beta 1b vs Placebo: \$-81.514,18 Acetato de glatiramer vs Placebo: \$-104.883,37
(88)	Total por 10 años por paciente Interferón beta 1a IM: \$563.626,85 Interferón beta 1a SC: \$585,462.76 Interferón beta 1b: \$593.269,22 Acetato de glatiramer: \$573.889,25 Tratamiento de soporte básico: \$322.609,95	Años libres de recaída Interferón beta 1a IM: 5,620 Interferón beta 1a SC: 5,918 Interferón beta 1b: 6,074 Acetato de glatiramer: 5,879 Tratamiento de soporte básico: 5,051	Costo/año libre de recaída Interferón beta 1a IM vs placebo: \$423.579,79 Interferón beta 1a SC vs placebo: \$303.175,09 Interferón beta 1b vs placebo: \$264.574,07 Acetato de glatiramer vs placebo: \$303.477,41

Estudio	Costo+	Otro desenlace	ICER = costo/otro desenlace
Estudios con terapias de primera línea			
(89)	Total por paciente Interferón beta 1a IM: \$402.073,95 Interferón beta 1a SC: \$385.053,42 Interferón beta 1b: \$452.451,97 Acetato de glatiramer: \$408.204,65 Teriflunomida: \$378.475,60 Dimetil fumarato: \$386.018,24 Placebo: \$368.002,64	Años de vida ganados Interferón beta 1a IM: 12,088 Interferón beta 1a SC: 12,092 Interferón beta 1b: 12,074 Acetato de glatiramer: 12,087 Teriflunomida: 12,096 Dimetil fumarato: 12,098 Placebo: 12,084	Costo/años de vida ganados Interferón beta 1a IM vs Placebo: \$ 8.517.827,5 Interferón beta 1a SC vs Placebo: \$2.131.347,5 Interferón beta 1b vs Placebo: \$ -8.444.933 # Acetato de glatiramer vs Placebo: \$13.400.670 Teriflunomida vs Placebo: \$872.746,66 Dimetil fumarato vs Placebo: \$1.286.828,5 Interferón beta 1a IM vs Teriflunomida: \$-2.949.793,7 # Interferón beta 1a SC vs Teriflunomida: \$-1.644.455 # Interferón beta 1b vs Teriflunomida: \$-3.362.562,2 # Acetato de glatiramer vs Teriflunomida: \$-3.303.227,7 # Dimetil fumarato vs Teriflunomida: \$3.771.320 Placebo vs Teriflunomida: \$872.746,66
Estudios con terapias de segunda línea			
(84)	Total por 20 años por paciente Dimetil fumarato \$858.666,84 Acetato de glatiramer \$930.170,91 Fingolimod \$892.049,88	Total años de vida ganados Dimetil fumarato: 14.2 Acetato de glatiramer: 14.172 Fingolimod: 14.176	Total años de vida ganados Acetato de glatiramer vs Dimetil fumarato: \$-2.553.716,7 Fingolimod vs. Dimetil fumarato: \$59.612,571

Estudio	Costo+	Otro desenlace	ICER = costo/otro desenlace
Estudios con terapias de segunda línea			
(66)	Total por DMT Dimetil fumarato: \$204.270,04 Acetato de glatiramer: \$184.658,08 Interferón beta 1a SC: \$201.795,22	Años de vida ganados Dimetil fumarato: 12,124 Acetato de glatiramer: 12,105 interferón beta 1a SC: 12,116	Años de vida ganados Acetato de glatiramer vs Dimetil fumarato: \$ 1.032.208,4 Interferón beta 1a SC vs Dimetil fumarato: \$309.352,48
(85)	Total por 2 años por DMT por paciente en general Natalizumab: \$54.055,38 Fingolimod: \$53.585,66 Total por 2 años por DMT por paciente RESMS Natalizumab: \$54.458,43 Fingolimod: \$54.685,32	Recaída evitada por paciente en general Natalizumab: 0,74 Fingolimod: 0,59 Recaída evitada por paciente RESMS Natalizumab: 1,92 Fingolimod: 1,59	Umbral** \$60.828.79 (Kr500.000)/por recaída evitada En general Natalizumab vs Fingolimod: \$3.131,47 Paciente con RESMS Natalizumab vs Fingolimod: \$-687,55

+ precio del dólar para el año 2016

ICER con denominador negativo

** (umbral sin conversión a precio dólar 2016 del estudio)

3.5. Calidad de los estudios incluidos

Cada uno de los estudios leídos en su totalidad y que cumplieron los criterios de inclusión fueron evaluados con la herramienta *Quality of Health Economic Studies* para determinar la calidad global de cada uno y la transparencia con la expusieron detalles metodológicos y resultados, así como el rigor que tuvieron para plantear un método de análisis que estuviera adecuadamente justificado (tabla 3-27).

Tabla 3-27: Calificación de la calidad de los estudios según la herramienta *Quality of Health Economic Studies* (QHES)

QHES	Estudio (referencia)											
Criterio (No = 0 puntos)	(79)	(80)	(81)	(82)	(83)	(84)	(66)	(85)	(86)	(87)	(88)	(89)
P1 (7)	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
P2 (4)	0	0	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
P3 (8)	8	0	8	8	8	8	8	8	8	8	0	8
P4 (1)	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1
P5 (9)	9	0	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
P6 (6)	0	6	6	6	0	6	6	6	6	6	6	6
P7 (5)	5	0	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
P8 (7)	0	0	7	7	7	7	7	0	7	7	0	7
P9 (8)	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
P10 (6)	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
P11 (7)	7	0	0	0	7	7	7	0	0	0	7	7
P12 (8)	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
P13 (7)	0	0	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
P14 (6)	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	6	0
P15 (8)	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
P16 (3)	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Total	69	46	87	92	87	94	94	79	87	87	84	94

En general el puntaje obtenido por los estudios fue bueno, ningún tuvo calificación perfecta de 100 así como tampoco hubo alguno dentro de la categoría de más baja calidad, solo un estudio quedó dentro de la categoría 2, uno dentro de la categoría 3 y las demás 10 publicaciones quedaron en la categoría 4 de más alta calidad metodológica (tabla 3-28). Todos los estudios expusieron el objetivo de forma clara y específica (pregunta 1); también midieron los costos de forma apropiada y describieron claramente la metodología para la estimación de los mismos (pregunta 9); adicionalmente expusieron el modelo económico junto con los componentes del numerador y denominador de los ICER (pregunta 12); por último todos justificaron sus conclusiones basados en los resultados (pregunta 15) y declararon el origen de financiación (pregunta 16). El trabajo de Imani et al (80) que fue el de menor calidad respecto a los otros, fue el único que no manejó la incertidumbre

(pregunta 5) ni expuso la metodología para la extracción de los datos (pregunta 7). La mayoría de las publicaciones (10 de 12) (66,79–81,83–87,89) fallaron en responder la pregunta correspondiente a la discusión de los sesgos potenciales y su implicación en los resultados (pregunta 14). Hubo 3 estudios que empataron en tener el puntaje más alto de 94, estos fueron los de Mauskopf et al (84), Su et al (66) y Soini et al (89).

Tabla 3-28: Distribución de la calidad de los estudios según su puntaje QHES

Calidad	Categoría	Puntos	Estudios (referencia)
Más baja	1	0-25	Ninguno
	2	26-50	(80)
	3	51-75	(79)
Más alta	4	76-100	(66,81–89)

3.6. Estudios excluidos

De los estudios leídos en su totalidad, se excluyeron 10 al tener una perspectiva diferente a la del pagador y al no exponer con claridad los costos y desenlaces medidos para calcular los ICER respectivos (tabla 3-29).

Tabla 3-29: Razones de exclusión de estudios

Estudio	Razón de exclusión
Sanchez de la Rosa et al (93)	Modelo planteado desde la perspectiva de la sociedad
Nikfar et al (94)	Modelo planteado desde la perspectiva de la sociedad
Dembek et al (95)	Modelo planteado desde la perspectiva de la sociedad
Pan et al (96)	Modelo planteado desde la perspectiva de la sociedad
Zhang et al (97)	Modelo planteado desde la perspectiva de la sociedad
Lee et al (98)	Modelo planteado desde la perspectiva de la sociedad
Chevalier et al (99)	Modelo planteado desde la perspectiva de la sociedad
Agashivala et al (100)	No exposición de los costos totales de cada fármaco ni el valor de QALY generado
Palace et al (101)	No evaluación de costos
Bozkaya et al (102)	No exposición de los costos totales de cada fármaco ni del valor de las recaídas evitadas por cada uno

4. Discusión

El análisis planteado en el presente estudio mediante el empleo de los ICER costo/QALY dió como resultado que para primera línea de tratamiento, 2 estudios favorecen en costo-efectividad (según el umbral) el uso de terapia placebo frente a la terapia modificadora de la enfermedad, mientras que el estudio de Soini et al favorece el uso de interferón beta-1b sobre placebo y el uso de teriflunomida sobre todas las terapias excepto placebo y dimetil fumarato (89). Para segunda línea de tratamiento, 2 estudios favorecen el uso de dimetil fumarato y 3 estudios benefician a fingolimod, alemtuzumab y natalizumab (1 estudio para cada fármaco). Para tercera línea de tratamiento, un único estudio plantea que las terapias modificadoras de enfermedad no son costo-efectivas según los parámetros planteados, sin embargo alemtuzumab es dominante frente a natalizumab haciendo el análisis de los datos originales (87).

Es necesario señalar que la aplicación e interpretabilidad de los resultados debe hacerse con cuidado. Primero se aprecia una gran variabilidad en los resultados de ICER costo/QALY y costo/otro desenlace incluso tratándose de la misma terapia y el mismo comparador (tabla 3-25 y 3-26); dicha variabilidad de los resultados depende de cada contexto de salud y los parámetros elegidos para desarrollar el modelo fármaco-económico, así como la elección de la terapia comparadora y el umbral de costo dispuesto a pagar. Por lo tanto, con los resultados actuales no es posible realizar una recomendación respecto a qué terapia modificadora de la enfermedad según cada línea terapéutica es claramente costo-efectiva, así como tampoco se puede generar una indicación que sea aplicable al contexto de salud de Colombia. Por otro lado, se debe aclarar un detalle respecto a los ICER negativos; se plantea desde la teoría que un medicamento es dominante frente a otro cuando el resultado del ICER es negativo; sin embargo, en el contexto de medicamentos más costosos y menos efectivos que el referente, el

denominador de la operación (división) para el cálculo del ICER resulta negativo, por ende, el resultado dicho ICER con signo negativo no representa dominancia, sino que es simplemente el resultado de una operación matemática, cuya aplicabilidad a la vida real no es posible; lo anterior es muy notorio en la tabla 3-26 con los resultados del estudio de Soini et al respecto al ICER costo/años ganado de vida de la teriflunomida (89).

Se hallaron dos revisiones sistemáticas previas que evaluaron desenlaces fármaco-económicos en el tratamiento de esclerosis múltiple (60,103). En la revisión de Clegg et al, se evaluó la efectividad de diversas terapias utilizadas para esclerosis múltiple en todas las variedades de la enfermedad, incluyendo medicamentos no modificadores de la enfermedad como metotrexate, ciclofosfamida y azatioprina (103). Sin embargo sólo se encontraron estudios fármaco-económicos de costo-efectividad y costo-utilidad para interferón beta-1a, interferón beta-1b y acetato de glatiramer, con una significativa variabilidad que tampoco permite el análisis agrupado de los datos. De igual manera, a pesar de la adecuada metodología elegida, la veracidad y validez de los datos extraídos para elaborar los modelos, los desenlaces son altamente heterogéneos y por tanto difíciles de interpretar fuera de su contexto. Si bien en la presente revisión se documentaron similares dificultades con la heterogeneidad de los estudios incluidos, se identificó un rango más completo de alternativas terapéuticas, así como más estudios con comparadores adecuados, mejor valoración del riesgo de recaída y progresión de la enfermedad y otros medicamentos modificadores de la enfermedad que se utilizan en la práctica clínica. En cuanto a la revisión sistemática de Yamamoto et al (60), los hallazgos son similares a los del presente estudio. Los artículos incluidos en esta revisión, como la mayoría de estudios de la revisión de Yamamoto et al son modelos teóricos basados en cohortes, una parte significativa de los modelos evaluaron costo-efectividad para Estados Unidos y el Reino Unido, y se identificó que los fármacos con más evaluaciones son los interferones y el acetato de glatiramer. Igualmente los desenlaces reportados son con mayor frecuencia QALY y recaídas evitadas. Sin embargo, una diferencia fundamental con dicho trabajo, fue la inclusión de estudios con perspectiva de pagador y de sociedad, mientras que en la presente revisión sistemática, sólo se incluyeron los estudios con perspectiva de pagador siguiendo la recomendación para el país (55).

Desde la caracterización de los estudios, es notoria la heterogeneidad de ellos, siendo más evidente en el modelo planteado, la moneda usada, el horizonte y los costos medidos.

Algunas características tienden a ser similares como el uso de la misma herramienta para determinar calidad de vida en la mayoría de ellos y las tasas de descuento. Los fármacos de primera línea terapéutica fueron los más analizados como es de esperarse ya que son los que más tiempo llevan en el mercado y se tiene más experiencia de su uso, así como pueden tener un menor valor comercial comparándolos con las terapias más recientes; esto les provee de una relativa ventaja ya que en la práctica se tienen horizontes de uso de 20 años aproximadamente lo cual genera más datos reales de seguridad y efectividad que podrían aplicarse para generar modelos de evaluación fármaco-económica que se acerquen a la realidad. En cuanto a las intervenciones evaluadas, 4 publicaciones (80,86,88,89) tienen como comparador al placebo (terapia de soporte o control de síntomas) lo cual en la actualidad se reconoce como una referencia éticamente incorrecta. De igual forma, como es esperado, el costo de la intervención con placebo es más bajo que el costo de una terapia modificadora de la enfermedad, falseando el análisis fármaco-económico, el cual muy posiblemente supere el umbral si éste es bajo y por ende se considere inadecuadamente como no costo-efectiva la intervención. Por el contrario, los demás estudios cuentan con un comparador activo el cual hace que el análisis generado sea similar al ejercicio clínico en el día a día de la consulta neurológica, en donde se elige una terapia para un paciente seleccionándola dentro de un repertorio de múltiples fármacos al comparar entre si pros y contras de cada una de ellas entre si. Otro detalle a resaltar, consiste en que aquellos modelos que evalúan los mismos fármacos toman diferentes fuentes para el origen de los datos, lo cual inmediatamente afecta su comparabilidad; adicionalmente se emplearon distintos modelos para el análisis económico, entre ellos: teórico de Markov, analíticos de decisión y de simulación de eventos discretos, cada uno escogido por sus autores como el mejor modelo con adecuada justificación según su contexto. También hay diferencia en la moneda usada en cada escenario, el valor de los costos, el horizonte del modelo y los desenlaces evaluados. Todo lo anterior implica un reto para el presente estudio a la hora de extraer los datos, seleccionar los más relevantes y que sean estos comparables, al menos desde el punto de vista descriptivo. No es factible realizar un meta-análisis de los datos para obtener información veráz y robusta que, con su peso, genere unas conclusiones que favorezcan la toma de decisiones certeras en el ámbito clínico.

Respecto a los desenlaces medidos, como es conocido, los estudios de costo-efectividad pueden expresar sus razones incrementales de costo-efectividad (ICER) evaluando costos

respecto a cualquier dato que el modelo considere importante, lo que contribuye a la amplia variabilidad de resultados entre estudios incluso con modelos similares; esto no aplica a los estudios de costo-utilidad cuyo desenlace son los años de vida ajustados a calidad, y en este orden de ideas, más de la mitad de los estudios evalúan ICER costo/QALY, lo que permitiría inicialmente tener estimadores comparables en la medida que el modelo lo favorezca (66,80–84,87–89). En cuanto a los sesgos, no hubo estudio que careciera de ellos, presentándolos principalmente en elementos intrínsecos al modelo pero especialmente se detecta un marcado sesgo de patrocinador, obligando a hacer un análisis más riguroso del método y de los resultados. Lo anterior se demostró en dos estudios (81,83), en los cuales las conclusiones de la publicación favorecen a un fármaco pero haciendo los cálculos con los datos originales y obteniendo los ICER, el balance se gira hacia una terapia no relacionada con el patrocinador. La evaluación hecha con la herramienta QHES arrojó que como publicación la mayoría de los estudios incluidos son de la más alta calidad intentando exponer la información de los estudios de la manera más clara posible. Lo anterior contribuye a que la extracción de datos hubiera sido factible para la realización del presente estudio, así como para intentar su comparación y análisis. Sin embargo, es de anotar, que 10 de los 12 artículos (66,79–81,83–87,89) no generaron una discusión acerca de los posibles sesgos y como se anotó previamente, ninguno estuvo exento de ellos, por ende es necesario al leer este tipo de publicaciones hacer un análisis crítico a la información expuesta tanto de metodología como de resultados.

Desde el punto de vista del paciente con esclerosis múltiple, uno de los aspectos que más interesa acerca de la efectividad de las terapias modificadoras de la enfermedad, es su potencial a mediano y largo plazo de disminuir la discapacidad, mejorar la calidad de vida y prolongar los años de vida productivos. Además, una terapia que impacta en estos aspectos, independientemente del costo a corto plazo, con el tiempo se vuelve costo-efectiva si se compara con el gasto que acarrea para un servicio de seguridad social la pensión por invalidez de un adulto joven así como todas las intervenciones que se requieren para su rehabilitación y cuidado. En consecuencia con lo anterior, en una evaluación farmaco-económica se debería incluir siempre los desenlaces que son de suma importancia para el paciente y a largo plazo para el pagador, pero desafortunadamente la medición de estos costos indirectos no es fácil ante la escasez de datos y la imprecisión de los valores y utilidades; adicionalmente, los estudios que incluyen estos aspectos, como lo son los que tienen perspectiva de sociedad, no siempre evalúan los mismos desenlaces

ya que son múltiples los que se pueden incluir. Lo anterior conlleva a que realizar una revisión sistemática de dichos estudios sea complicado ante la heterogeneidad marcada de los datos extraídos que se hacen imposibles de agrupar para obtener conclusiones fuertes. Por lo tanto, la presente revisión intenta obtener datos más puntuales y agrupables a través de la determinación de los costos directos evaluados con la perspectiva de pagador como lo recomienda el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud para Colombia (55). Desafortunadamente, la perspectiva de pagador es más angosta, y muchas veces los desenlaces reportados únicamente son de interés al sistema de salud más no al paciente que padece de la enfermedad y por ende se reduce el impacto social que con las conclusiones los autores pretendemos generar para encaminar un modelo de decisión basado en un gasto racional del dinero público enfocado en el paciente y su bienestar. En línea con lo anterior, una de las limitaciones más importantes del presente estudio, es la dificultad de no poder determinar en el momento el impacto social y económico real de las terapias ya que son muchas las variables a medir y ninguno de los estudios logra tal alcance; esto es especialmente cierto para Latinoamérica ya que no se obtuvo ninguna evaluación de costo-efectividad planteada desde el contexto de la región o diseñada para nuestra población. Otra limitante del proyecto, es el sesgo de selección al excluir estudios en otro idioma diferente al español e inglés; lo anterior no debería afectar el desarrollo de una revisión sistemática y los potenciales resultados a obtener, pero es afortunado resaltar que solo fue un manuscrito en idioma ruso (repetido 3 veces) el que no entró dentro del análisis y este por su modelo (expuesto en el resumen o *abstract*) probablemente no afectaría los resultados.

Los modelos fármaco-económicos son formas de análisis emergente para la toma de decisiones en salud; se pueden considerar herramientas útiles en la evaluación de las consecuencias clínicas y financieras de las intervenciones en salud, y son usadas por entidades gubernamentales para determinar estrategias de uso eficiente de los recursos económicos. Si bien no siempre se ajustan de forma exacta a las realidades de los fenómenos de salud-enfermedad y a las intervenciones terapéuticas disponibles, éstos ofrecen una guía para la inversión racional de los recursos destinados a patologías de alto costo. La esclerosis múltiple en Colombia es un excelente ejemplo, dado que es una entidad costosa, que requiere atención de alta complejidad y tiene desenlaces que impactan de forma importante en calidad de vida y morbi-mortalidad. Dado lo anterior, es claro que se requieren estudios fármaco-económicos tanto con perspectiva de pagador

como de sociedad que en su modelo incluyan población latinoamericana e idealmente colombiana, para generar en un futuro decisiones más fáciles de aplicar, especialmente porque los costos de las terapias modificadoras de la enfermedad y de los desenlaces en nuestro medio varían respecto a los países de otros continentes. Con dichos estudios se puede plantear una nueva revisión sistemática que permita organizar la información y generar conceptos que provoquen la toma de decisiones bien documentadas acerca de qué intervención se debe adoptar y que ésta aporte el mayor beneficio al paciente sin sacrificar muchos recursos del sistema de salud.

5. Conclusiones

El presente estudio demuestra que dada la gran variabilidad metodológica de los estudios de costo-efectividad y a pesar del intento de homogenizarlos con la perspectiva de pagador, no es posible determinar qué terapia modificadora de la enfermedad en esclerosis múltiple variante recaída-remisión de las disponibles en Colombia es más costo-efectiva frente a las otras. No se encontraron estudios de costo-efectividad que incluyan los desenlaces importantes para el paciente como el potencial de la terapia en disminuir la discapacidad, mejorar la calidad de vida y prolongar los años de vida productivos. Dado que no hay suficiente evidencia para responder la pregunta de investigación, se requieren más estudios, especialmente para el contexto latinoamericano y de Colombia, con mayor uniformidad en la metodología del modelo para más adelante reproducir una nueva búsqueda sistemática e intentar obtener una recomendación de prescripción razonable y efectiva para el paciente, pero también responsable y racional frente al gasto del dinero del sistema de seguridad social en salud.

6. Implicaciones para la práctica clínica

El resultado del presente trabajo de investigación conlleva a continuar con el análisis crítico del contexto de cada paciente en el momento de escoger una adecuada terapia modificadora de la enfermedad, puesto que no se pudo obtener un dato concluyente de costo-efectividad que contribuya a realizar la toma de decisiones de forma más acertada y responsable con el gasto de recurso económico en salud.

A. Anexo: Herramienta Quality of Health Economic Studies

	Criterio	Puntaje
P1	¿El objetivo del estudio fue presentado de manera clara y específica?	7
P2	¿La perspectiva del análisis (sociedad, tercer pagador) y los motivos de su selección fueron expuestos?	4
P3	¿Los estimadores de variables usados en el análisis provienen de la mejor fuente disponible (ensayos clínicos controlados, opinión de expertos)?	8
P4	Si los estimadores provienen de un análisis de subgrupo, ¿fueron los grupos pre-especificados desde el inicio del estudio?	1
P5	¿La incertidumbre fue manejada con: 1) análisis estadístico para eventos aleatorios; 2) análisis de sensibilidad para cubrir un rango de suposiciones?	9
P6	¿El análisis incremental fue desarrollado entre alternativas para recursos y costos?	6
P7	¿La metodología para la extracción de datos fue expuesta (valor de estados de salud, otros beneficios)?	5
P8	¿El horizonte analítico permitió que se dieran todos los desenlaces relevantes? ¿Los beneficios y costos más allá de 1 año tuvieron descuento (3-5%), y se dio una justificación para la tasa de descuento?	7
P9	¿La medición de costos fue apropiada, y la metodología para la estimación de cantidades y unidades de costo fue claramente descrita?	8
P10	¿El desenlace primario medido para la evaluación económica fue claramente expuesto y fueron los desenlaces a corto plazo, largo plazo y negativos incluidos?	6
P11	¿Los medidores y escalas de desenlace en salud fueron válidas y confiables? Si los medidores válidos y confiables no están disponibles, ¿hubo justificación para las escalas usadas?	7

	Criterio	Puntaje
P12	¿El modelo económico (estructura), los métodos, el análisis del estudio y los componentes del numerador y denominador fueron expuestos en una forma transparente?	8
P13	¿La escogencia del modelo económico, las suposiciones principales y las limitaciones del estudio fueron expuestas y justificadas?	7
P14	¿Los autores discutieron explícitamente la dirección y magnitud de los sesgos potenciales?	6
P15	¿Las conclusiones y recomendaciones del estudio fueron justificadas y basadas en los resultados?	8
P16	¿Hubo una declaración manifestando el origen de la financiación del estudio?	3
Total		100

B. Anexo: Estrategia de búsqueda en MEDLINE a través de Ovid

Número	Término
1	(Multiple Sclerosis).tw
2	Multiple Sclerosis/exp
3	(Multiple adj2 Sclerosis).tw
4	Relapsing-Remitting/exp
5	Relapsing-Remitting.tw
6	1 OR 2 OR 3
7	4 OR 5
8	6 AND 7
9	Interferon β /exp
10	Interferon beta/exp
11	Interferon beta-1a/exp
12	Interferon β -1a/exp
13	Interferon beta-1b/exp
14	Interferon β -1b/exp
15	Glatiramer acetate/exp
16	Teriflunomide/exp
17	Fingolimod/exp
18	Fingolimod Hydrochloride/exp
19	Dimethyl Fumarate/exp
20	Natalizumab/exp
21	Alemtuzumab/exp
22	Rituximab/exp
23	Interferon β .tw
24	Interferon beta.tw
25	Interferon beta-1a.tw
26	Interferon β -1a.tw

Número	Término
27	Interferon beta-1b.tw
28	Interferon β -1b.tw
29	Glatiramer acetate.tw
30	Teriflunomide.tw
31	Fingolimod.tw
32	Fingolimod Hydrochloride.tw
33	Dimethyl Fumarate.tw
34	Natalizumab.tw
35	Alemtuzumab.tw
36	Rituximab.tw
37	(Interferon adj2 β).tw
38	(Interferon ad2 beta).tw
39	(Interferon adj2 beta-1a).tw
40	(Interferon adj2 β -1a).tw
41	(Interferon adj2 beta-1b).tw
42	(Interferon adj2 β -1b).tw
43	(Glatiramer adj2 acetate).tw
44	(Fingolimod qdj2 Hydrochloride).tw
45	(Dimethyl adj2 Fumarate).tw
46	OR/9-45
47	(every-other-day interferon).tw
48	(once-weekly interferon).tw
49	(interferon three-times weekly).tw
50	(glatiramer acetate daily).tw
51	(glatiramer acetate three-time weekly).tw
52	(every-other-day glatiramer acetate).tw
53	(every-other-day adj3 interferon).tw
54	(once-weekly adj3 interferon).tw
55	(interferon adj2 three-times adj2 weekly).tw
56	(glatiramer adj2 acet* adj2 daily).tw
57	(glatiramer adj2 aceta* adj2 three-time weekly).tw
58	(every-other-day adj2 glatiramer adj2 aceta*).tw
59	OR/47-58
60	Cost Effectiveness Analysis/exp
61	Cost Effectiveness Study/exp
62	Cost Utility Analysis/exp
63	Cost Utility Study/exp

Número	Término
64	Quality Adjusted Life-Years/exp
65	Incremental Cost-Effectiveness Ratio/exp
66	(Cost Effectiveness Analysis).tw
67	(Cost Effectiveness Study).tw
68	(Cost Utility Analysis).tw
69	(Cost Utility Study).tw
70	(Quality Adjusted Life-Years).tw
71	(Incremental Cost-Effectiveness Ratio).tw
72	(Cost Effectiveness adj2 Analysis).tw
73	(Cost Effectiveness adj2 Study).tw
74	(Cost Utility adj2 Analysis).tw
75	(Cost Utility adj2 Study).tw
76	(Incremental Cost-Effectiveness adj2 Ratio).tw
77	OR/60-76
78	8 AND 46 AND 59 AND 77

C. Anexo: Estrategia de búsqueda en Embase a través de Ovid

Número	Término
1	(Multiple Sclerosis):ab,ti
2	Multiple Sclerosis/exp
3	(Multiple NEAR/2 Sclerosis):ab,ti
4	Relapsing-Remitting/exp
5	Relapsing-Remitting:ab,ti
6	1 OR 2 OR 3
7	4 OR 5
8	6 AND 7
9	Interferon β /exp
10	Interferon beta/exp
11	Interferon beta-1a/exp
12	Interferon β -1a/exp
13	Interferon beta-1b/exp
14	Interferon β -1b/exp
15	Glatiramer acetate/exp
16	Teriflunomide/exp
17	Fingolimod/exp
18	Fingolimod Hydrochloride/exp
19	Dimethyl Fumarate/exp
20	Natalizumab/exp
21	Alemtuzumab/exp
22	Rituximab/exp
23	Interferon β :ab,ti
24	Interferon beta:ab,ti
25	Interferon beta-1a:ab,ti
26	Interferon β -1a:ab,ti

Número	Término
27	Interferon beta-1b:ab,ti
28	Interferon β -1b:ab,ti
29	Glatiramer acetate:ab,ti
30	Teriflunomide:ab,ti
31	Fingolimod:ab,ti
32	Fingolimod Hydrochloride:ab,ti
33	Dimethyl Fumarate:ab,ti
34	Natalizumab:ab,ti
35	Alemtuzumab:ab,ti
36	Rituximab:ab,ti
37	(Interferon NEAR/2 β):ab,ti
38	(Interferon NEAR/2 beta):ab,ti
39	(Interferon NEAR/2 beta-1a):ab,ti
40	(Interferon NEAR/2 β -1a):ab,ti
41	(Interferon NEAR/2 beta-1b):ab,ti
42	(Interferon NEAR/2 β -1b):ab,ti
43	(Glatiramer NEAR/2 acetate):ab,ti
44	(Fingolimod NEAR/2 Hydrochloride):ab,ti
45	(Dimethyl NEAR/2 Fumarate):ab,ti
46	OR/9-45
47	(every-other-day interferon):ab,ti
48	(once-weekly interferon):ab,ti
49	(interferon three-times weekly):ab,ti
50	(glatiramer acetate daily):ab,ti
51	(glatiramer acetate three-time weekly):ab,ti
52	(every-other-day glatiramer acetate):ab,ti
53	(every-other-day NEAR/3 interferon):ab,ti
54	(once-weekly NEAR/3 interferon):ab,ti
55	(interferon NEAR/2 three-times NEAR/2 weekly):ab,ti
56	(glatiramer NEAR/2 acet* NEAR/2 daily):ab,ti
57	(glatiramer NEAR/2 aceta* NEAR/2 three-time weekly):ab,ti
58	(every-other-day NEAR/2 glatiramer NEAR/2 aceta*):ab,ti
59	OR/47-58
60	Cost Effectiveness Analysis/exp
61	Cost Effectiveness Study/exp
62	Cost Utility Analysis/exp
63	Cost Utility Study/exp

Número	Término
64	Quality Adjusted Life-Years/exp
65	Incremental Cost-Effectiveness Ratio/exp
66	(Cost Effectiveness Analysis):ab,ti
67	(Cost Effectiveness Study):ab,ti
68	(Cost Utility Analysis):ab,ti
69	(Cost Utility Study):ab,ti
70	(Quality Adjusted Life-Years):ab,ti
71	(Incremental Cost-Effectiveness Ratio):ab,ti
72	(Cost Effectiveness NEAR/2 Analysis):ab,ti
73	(Cost Effectiveness NEAR/2 Study):ab,ti
74	(Cost Utility NEAR/2 Analysis):ab,ti
75	(Cost Utility NEAR/2 Study):ab,ti
76	(Incremental Cost-Effectiveness NEAR/2 Ratio):ab,ti
77	OR/60-76
78	8 AND 46 AND 59 AND 77

D. Anexo: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Número	Término
1	(Multiple Sclerosis).tw
2	Multiple Sclerosis/exp
3	(Multiple adj2 Sclerosis).tw
4	Relapsing-Remitting/exp
5	Relapsing-Remitting.tw
6	1 OR 2 OR 3
7	4 OR 5
8	6 AND 7
9	Interferon β /exp
10	Interferon beta/exp
11	Interferon beta-1a/exp
12	Interferon β -1a/exp
13	Interferon beta-1b/exp
14	Interferon β -1b/exp
15	Glatiramer acetate/exp
16	Teriflunomide/exp
17	Fingolimod/exp
18	Fingolimod Hydrochloride/exp
19	Dimethyl Fumarate/exp
20	Natalizumab/exp
21	Alemtuzumab/exp
22	Rituximab/exp
23	Interferon β .tw
24	Interferon beta.tw
25	Interferon beta-1a.tw
26	Interferon β -1a.tw

Número	Término
27	Interferon beta-1b.tw
28	Interferon β -1b.tw
29	Glatiramer acetate.tw
30	Teriflunomide.tw
31	Fingolimod.tw
32	Fingolimod Hydrochloride.tw
33	Dimethyl Fumarate.tw
34	Natalizumab.tw
35	Alemtuzumab.tw
36	Rituximab.tw
37	(Interferon adj2 β).tw
38	(Interferon ad2 beta).tw
39	(Interferon adj2 beta-1a).tw
40	(Interferon adj2 β -1a).tw
41	(Interferon adj2 beta-1b).tw
42	(Interferon adj2 β -1b).tw
43	(Glatiramer adj2 acetate).tw
44	(Fingolimod qdj2 Hydrochloride).tw
45	(Dimethyl adj2 Fumarate).tw
46	OR/9-45
47	(every-other-day interferon).tw
48	(once-weekly interferon).tw
49	(interferon three-times weekly).tw
50	(glatiramer acetate daily).tw
51	(glatiramer acetate three-time weekly).tw
52	(every-other-day glatiramer acetate).tw
53	(every-other-day adj3 interferon).tw
54	(once-weekly adj3 interferon).tw
55	(interferon adj2 three-times adj2 weekly).tw
56	(glatiramer adj2 acet* adj2 daily).tw
57	(glatiramer adj2 aceta* adj2 three-time weekly).tw
58	(every-other-day adj2 glatiramer adj2 aceta*).tw
59	OR/47-58
60	Cost Effectiveness Analysis/exp
61	Cost Effectiveness Study/exp
62	Cost Utility Analysis/exp
63	Cost Utility Study/exp

Número	Término
64	Quality Adjusted Life-Years/exp
65	Incremental Cost-Effectiveness Ratio/exp
66	(Cost Effectiveness Analysis).tw
67	(Cost Effectiveness Study).tw
68	(Cost Utility Analysis).tw
69	(Cost Utility Study).tw
70	(Quality Adjusted Life-Years).tw
71	(Incremental Cost-Effectiveness Ratio).tw
72	(Cost Effectiveness adj2 Analysis).tw
73	(Cost Effectiveness adj2 Study).tw
74	(Cost Utility adj2 Analysis).tw
75	(Cost Utility adj2 Study).tw
76	(Incremental Cost-Effectiveness adj2 Ratio).tw
77	OR/60-76
78	8 AND 46 AND 59 AND 77

E. Anexo: Estrategia de búsqueda en Bireme-LILACS

(Multiple Sclerosis AND Relapsing-Remitting) AND (Interferon β OR Interferon beta OR Interferon beta-1a OR Interferon β -1a OR Interferon beta-1b OR Interferon β -1b OR Glatiramer acetate OR Teriflunomide OR Fingolimod OR Fingolimod Hydrochloride OR Dimethyl Fumarate OR Natalizumab OR Alemtuzumab OR Rituximab) AND (every-other-day interferon OR once-weekly interferon OR Interferon three-times weekly OR glatiramer acetate daily OR glatiramer acetate three-time weekly OR every-other-day glatiramer acetate) AND (Cost Effectiveness Analysis OR Cost Effectiveness Study OR Cost Utility Analysis OR Cost Utility Study OR Quality Adjusted Life-Years OR Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

F. Anexo: Estrategia de búsqueda en Tufts Medical Center cost-effectiveness analysis registry

(Multiple Sclerosis AND Relapsing-Remitting) AND (Interferon β OR Interferon beta OR Interferon beta-1a OR Interferon β -1a OR Interferon beta-1b OR Interferon β -1b OR Glatiramer acetate OR Teriflunomide OR Fingolimod OR Fingolimod Hydrochloride OR Dimethyl Fumarate OR Natalizumab OR Alemtuzumab OR Rituximab) AND (every-other-day interferon OR once-weekly interferon OR Interferon three-times weekly OR glatiramer acetate daily OR glatiramer acetate three-time weekly OR every-other-day glatiramer acetate) AND (Cost Effectiveness Analysis OR Cost Effectiveness Study OR Cost Utility Analysis OR Cost Utility Study OR Quality Adjusted Life-Years OR Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

G. Anexo: Estrategia de búsqueda en National Health Service economic evaluation database

(Multiple Sclerosis AND Relapsing-Remitting) AND (Interferon β OR Interferon beta OR Interferon beta-1a OR Interferon β -1a OR Interferon beta-1b OR Interferon β -1b OR Glatiramer acetate OR Teriflunomide OR Fingolimod OR Fingolimod Hydrochloride OR Dimethyl Fumarate OR Natalizumab OR Alemtuzumab OR Rituximab) AND (every-other-day interferon OR once-weekly interferon OR Interferon three-times weekly OR glatiramer acetate daily OR glatiramer acetate three-time weekly OR every-other-day glatiramer acetate) AND (Cost Effectiveness Analysis OR Cost Effectiveness Study OR Cost Utility Analysis OR Cost Utility Study OR Quality Adjusted Life-Years OR Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

H. Anexo: Estrategia de búsqueda en Open Grey

(Multiple Sclerosis AND Relapsing-Remitting) AND (Interferon β OR Interferon beta OR Interferon beta-1a OR Interferon β -1a OR Interferon beta-1b OR Interferon β -1b OR Glatiramer acetate OR Teriflunomide OR Fingolimod OR Fingolimod Hydrochloride OR Dimethyl Fumarate OR Natalizumab OR Alemtuzumab OR Rituximab) AND (every-other-day interferon OR once-weekly interferon OR Interferon three-times weekly OR glatiramer acetate daily OR glatiramer acetate three-time weekly OR every-other-day glatiramer acetate) AND (Cost Effectiveness Analysis OR Cost Effectiveness Study OR Cost Utility Analysis OR Cost Utility Study OR Quality Adjusted Life-Years OR Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

I. Anexo: Estudios incluidos

Darbà J, Kaskens L, Sánchez-de la Rosa R. Cost-effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis, based on the CombiRx study. *J Med Econ.* 2014;17(3):215–22.

Imani A, Golestani M. Cost-utility analysis of disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iran. *Iran J Neurol.* 2012;11(3):87–90.

Montgomery SM, Maruszczak MJ, Slater D et al. A discrete event simulation to model the cost-utility of fingolimod and natalizumab in rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *J Med Econ.* 2017;20(5):474–82.

Maruszczak MJ, Montgomery SM, Griffiths MJS et al. Cost-utility of fingolimod compared with dimethyl fumarate in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in England. *J Med Econ.* 2015;18(11):874–85.

Montgomery SM, Kusel J, Nicholas R et al. Costs and effectiveness of fingolimod versus alemtuzumab in the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK: re-treatment, discount, and disutility. *J Med Econ.* 2017;20(9):962–73.

Su W, Kansal A, Vicente C et al. The cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Canada. *J Med Econ.* 2016;6998:1–10.

Mauskopf J, Fay M, Iyer R et al. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ.* 2016;19(4):432–42.

O'Day K, Meyer K, Stafkey-Mailey D et al. Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden. *J Med Econ.* 2015;18(4):295–302.

Nuijten M, Mittendorf T. A health-economic evaluation of disease-modifying drugs for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis from the German societal perspective. *Clin Ther.* 2010;32(4):717–28.

Bin Sawad A, Seoane-Vasquez E, Rodriguez-Monguio R et al. Cost-effectiveness of different strategies for treatment relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Comp Eff Res.* 2017;6(2):97–108.

Noyes K, Bajorska A, Chappel A et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology.* 2011;77(4):355–63.

Soini E, Joutseno J, Sumelahti ML. Cost-utility of first-line disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2017;39(3):537–557.e10.

J. Anexo: Estudios excluidos

Sánchez-de la Rosa R, Sabater E, Casado MA et al. Cost-effectiveness analysis of disease modifying drugs (interferons and glatiramer acetate) as first line treatments in relapsing-relapsing multiple sclerosis patients. *J Med Econ.* 2012;15(3):424–33.

Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Dinarvand R et al. Cost-effectiveness of different interferon beta products for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: Decision analysis based on long-term clinical data and switchable treatments. *DARU, J Pharm Sci.* 2013;21(1):1.

Dembek C, White LA, Quach J et al. Cost-effectiveness of injectable disease-modifying therapies for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Heal Econ.* 2014;15(4):353–62.

Pan F, Goh JW, Cutter G et al. Long-term cost-effectiveness model of interferon beta-1b in the early treatment of multiple sclerosis in the United States. *Clin Ther.* 2012;34(9):1966–76.

Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon- β 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2015;29(1):71–81.

Lee S, Baxter DC, Limone B et al. Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ.* 2012;15(6):1088–96.

Chevalier J, Chamoux C, Hammès F et al. Cost-effectiveness of treatments for relapsing remitting multiple sclerosis: A french societal perspective. PLoS One. 2016;11(3):e0150703.

Agashivala N V, Dastani HB, Carlton R et al. Cost-effectiveness of fingolimod in treating patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Am J Pharm Benefits. 2011;3(6):320–8.

Palace J, Duddy M, Bregenzer T et al. Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: A clinical cohort study with natural history comparator. Lancet Neurol. 2015;14(5):497–505.

Bozkaya D, Livingston T, Migliaccio-Walle K et al. The cost-effectiveness of disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. J Med Econ. 2017;20(3):297–302.

Bibliografía

1. Friesse MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:225–38.
2. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess*. England; 2002;6(10):1–73.
3. Jiménez-Pérez CE, Zarco-Montero LA, Castañeda-Cardona C, Otálora Esteban M, Martínez A, Rosselli D. Estado actual de la esclerosis múltiple en Colombia. *Acta Neurol Colomb*. 2015;31(4):385–90.
4. NICE. Multiple sclerosis in adults: management. NICE Clin Guidel CG186. 2014;(October):20–2.
5. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists : revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015;0:1–7.
6. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, Rabinstein A, Cree BAC, Gronseth GS, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(17):777–88.
7. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215–37.
8. Ebers GC. Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(Suppl II):II16-II19.
9. DANE. Colombia: Indicadores de mortalidad 1985-2015. 2015.
10. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJG. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(7):507–14.
11. Toro J, Sarmiento OL, Díaz Del Castillo A, Satizábal CL, Ramírez JD, Montenegro

- AC, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Bogotá, Colombia. *Neuroepidemiology*. 2007;28:33–8.
12. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*. 2001;22(2):117–39.
 13. Zuliani C, Preto S, Andretta E, Baroni L. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;14:35–45.
 14. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278–86.
 15. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302.
 16. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 Sep 26;67(6):968–72.
 17. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014;9(3):e90509.
 18. Tremlett H, Rieckmann P. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74:2004–15.
 19. Hafler D, Alastair C, Sawcer S. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med*. 2009;357(9):851–62.
 20. Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):406–19.
 21. Meyer C, Martin-Blondel G, Liblau RS. Endothelial cells and lymphatics at the interface between the immune and central nervous systems: implications for multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):222–30.
 22. Reboldi A, Coisne C, Baumjohann D, Benvenuto F, Bottinelli D, Lira S, et al. C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. *Nat Immunol*. 2009 May;10(5):514–23.
 23. Aspelund A, Anttila S, Proulx ST, Karlsen TV, Karaman S, Detmar M, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*. 2015;212(7):991–9.

24. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015 Jul 16;523(7560):337–41.
25. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007 Apr 1;130(4):1089–104.
26. Cepok S, Rosche B, Grummel V, Vogel F, Zhou D, Sayn J, et al. Short-lived plasma blasts are the main B cell effector subset during the course of multiple sclerosis. *Brain*. 2005 Jul 1;128(7):1667–76.
27. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(8):909–14.
28. Trapp BD, Nave K-A. Multiple sclerosis: An immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:247–69.
29. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1430–8.
30. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, Coustans M, Laplaud D, Oger J, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*. 2010;133(7):1900–13.
31. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*. 2009;132(5):1175–89.
32. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017;389(10076):1336–46.
33. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50:121–7.
34. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung H-P, Kappos L. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2005;58:840–6.
35. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016;15(3):292–303.
36. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded

- disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444–52.
37. Kurtzke JF. On the origin of EDSS. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4(2):95–103.
 38. Kantarci O, Wingerchuk D. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis : new insights. *Curr Opin Neurol*. 2006;19:248–54.
 39. Hauser SL, Chan JR, Oksenberg JR. Multiple sclerosis: Prospects and promise. *Ann Neurol*. 2013;74(3):317–27.
 40. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, Khoury S, Abouzeid N, Dahdaleh M, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(6):611–21.
 41. Río J, Rovira À, Tintoré M, Huerga E, Nos C, Tellez N, et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN- β in relapsing–remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler J*. 2008;14:479–84.
 42. Río J, Signori A, Li D, Cornelisse P, Stubinski B, Montalban X, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2012;19(5):605–12.
 43. Bermel RA, You X, Foulds P, Hyde R, Simon JH, Fisher E, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Ann Neurol*. 2013;73:95–103.
 44. Torkildsen Ø, Myhr K, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis – a review of approved medications. *Eur J Neurol*. 2015;23(Suppl 1):18–27.
 45. Freedman MS. Present and emerging therapies for multiple sclerosis. *Continuum*. 2013;19(4):968–91.
 46. Rice CM. Disease modification in multiple sclerosis: an update. *Pract Neurol*. 2014;14:6–13.
 47. Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*. 2003;60:44–51.
 48. Montalban X, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Brieva L, Aymerich F, Río J, et al. A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon beta-1b on primary progressive and transitional multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2009;15(10):1195–205.
 49. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, Coyle PK, Ford C, Johnson K, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*.

- 2007;61:14–24.
50. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, et al. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Lancet*. 1999;353:964–9.
 51. WHO. Global burden of neurological disorders: Estimates and projections. In: *Neurological disorders public health challenges*. Ginebra: World Health Organization Press; 2006. p. 27–39.
 52. Sánchez Múnera JL. Costos de la esclerosis múltiple en Colombia. *Acta Neurológica Colomb*. 2012;28(1):1–3.
 53. Romero M, Arango C, Alvis N, Suarez JC, Duque A. Costos de la esclerosis múltiple en Colombia. *Value Heal*. 2011;14(Suppl 5):S48–50.
 54. Zarate V. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. *Rev Med Chil*. 2010;138(Supl 2):93–7.
 55. Moreno Viscaya M, Mejía Mejía A, Castro Jaramillo HE. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. 2014.
 56. Drummond M, Sculpher M, Torrance G. *Methods for the economic evaluation of health care programme*. Third edit. Oxford: Oxford University Press; 2005.
 57. Grupo de economía de la salud. Evaluación económica en salud : tópicos teóricos y aplicaciones en Colombia. *Obs la Segur Soc*. 2006;5(14):1–16.
 58. Henrikson NB, Skelly AC. Economic studies part I: basics and terms. *Evid Based Spine Care J*. 2012;3(4):7–11.
 59. Henrikson NB, Skelly AC. Economic Studies Part 2: Evaluating the Quality. *Evid Based Spine Care J*. 2013;4(1):2–5.
 60. Yamamoto D, Campbell JD. Cost-effectiveness of multiple sclerosis disease-modifying therapies: A systematic review of the literature. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:1–13.
 61. Caro J, Eddy D, Kan H, Kaltz C, Patel B, Eldessouki R, et al. Questionnaire to assess relevance and credibility of modeling studies for informing health care decision making: An ISPOR-AMCP-NPC good practice task force report. *Value Heal*. 2014;17(2):174–82.
 62. Evers S, Hiligsmann M, Adarkwah CC. Risk of bias in trial-based economic evaluations: Identification of sources and bias-reducing strategies. *Psychol Health*.

- 2015;30(1):52–71.
63. Toro J, Cárdenas S, Fernando Martínez C, Urrutia J, Díaz C. Multiple sclerosis in Colombia and other Latin American Countries. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2(2):80–9.
 64. Correale J, Abad P, Alvarenga R, Alves-Leon S, Armas E, Barahona J, et al. Management of relapsing-remitting multiple sclerosis in Latin America: Practical recommendations for treatment optimization. *J Neurol Sci*. 2014;339:196–206.
 65. Sampat MP, Berger AM, Healy BC, Hildenbrand P, Vass J, Meier DS, et al. Regional white matter atrophy-based classification of multiple sclerosis in cross-sectional and longitudinal data. *Am J Neuroradiol*. 2009;30(9):1731–9.
 66. Su W, Kansal A, Vicente C, Deniz B, Sarda S. The cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Canada. *J Med Econ*. 2016;6998:1–10.
 67. Ortiz Amezcuita EA, Plata Castillo L. Análisis de la utilidad de los años de vida ajustados a calidad en la toma de decisiones costo-efectivas. *Rev CES Salud Pública*. 2011;2(2):218–26.
 68. Alvis N, Valenzuela MT. Los QALYS y DALYS como indicadores sintéticos de salud. *Rev Med Chil*. 2010;138(Supl 2):83–7.
 69. Gomersall JS, Jadotte YT, Xue Y, Lockwood S, Riddle D, Preda A. Conducting systematic reviews of economic evaluations. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):170–8.
 70. van Mastrigt GAPG, Hilgsmann M, Arts JJC, Broos PH, Kleijnen J, Evers SMAA, et al. How to prepare a systematic review of economic evaluations for informing evidence-based healthcare decisions: a five-step approach (part 1/3). *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2016;16(6):689–704.
 71. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *BMC Med*. 2013;11:80–5.
 72. Soto J. Health economic evaluations using decision analytic modeling. *Int J Technol Assess Health Care*. 2002;18(1):94–111.
 73. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(4):355–71.
 74. Evers S, Goossens M, de Vet H, VanTulder M, Ament A. Criteria list for assessment

- of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21(2):240–5.
75. Chiou C, Hay JW, Wallace JF, Bloom BS, Neumann PJ, Sullivan SD, et al. Development and validation of a grading system for the quality of cost-effectiveness studies. *Med Care*. 2003;41(1):32–44.
 76. Song F, Parekh S, Hooper L, Loke Y, Ryder J, Sutton A, et al. Dissemination and publication of research findings: An updated review of related biases. *Health Technol Assess (Rockv)*. England; 2010 Feb;14(8):1–193.
 77. Mueller KF, Meerpohl JJ, Briel M, Antes G, von Elm E, Lang B, et al. Detecting, quantifying and adjusting for publication bias in meta-analyses: Protocol of a systematic review on methods. *Syst Rev*. 2013;2(1):60–3.
 78. Salud M de. Resolución 8430 de 1993. 1993.
 79. Darbà J, Kaskens L, Sánchez-de la Rosa R. Cost-effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis, based on the CombiRx study. *J Med Econ*. 2014;17(3):215–22.
 80. Imani A, Golestani M. Cost-utility analysis of disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis in Iran. *Iran J Neurol*. 2012;11(3):87–90.
 81. Montgomery SM, Maruszczak MJ, Slater D, Kusel J, Nicholas R, Adlard N. A discrete event simulation to model the cost-utility of fingolimod and natalizumab in rapidly evolving severe relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *J Med Econ*. 2017;20(5):474–82.
 82. Maruszczak MJ, Montgomery SM, Griffiths MJS, Bergvall N, Adlard N. Cost-utility of fingolimod compared with dimethyl fumarate in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in England. *J Med Econ*. 2015;18(11):874–85.
 83. Montgomery SM, Kusel J, Nicholas R, Adlard N. Costs and effectiveness of fingolimod versus alemtuzumab in the treatment of highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK: re-treatment, discount, and disutility. *J Med Econ*. 2017;20(9):962–73.
 84. Mauskopf J, Fay M, Iyer R, Sarda S, Livingston T. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ*. 2016;19(4):432–42.
 85. O'Day K, Meyer K, Stafkey-Mailey D, Watson C. Cost-effectiveness of natalizumab vs fingolimod for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: analyses in Sweden. *J Med Econ*. 2015;18(4):295–302.

86. Nuijten M, Mittendorf T. A health-economic evaluation of disease-modifying drugs for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis from the German societal perspective. *Clin Ther.* 2010;32(4):717–28.
87. Bin Sawad A, Seoane-Vasquez E, Rodriguez-Monguio R, Turkistani F. Cost-effectiveness of different strategies for treatment relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Comp Eff Res.* 2017;6(2):97–108.
88. Noyes K, Bajorska A, Chappel A, Schwid SR, Mehta LR, Weinstock-Guttman B, et al. Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology.* 2011;77(4):355–63.
89. Soini E, Joutseno J, Sumelahti ML. Cost-utility of first-line disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2017;39(3):537–557.e10.
90. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339.
91. Buxton M, Pekurinen M, Bjork S. EuroQol * - a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy (New York).* 1990;16:199–206.
92. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Atención Primaria.* 2015;28(6):425–9.
93. Sánchez-de la Rosa R, Sabater E, Casado MA, Arroyo R. Cost-effectiveness analysis of disease modifying drugs (interferons and glatiramer acetate) as first line treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *J Med Econ.* 2012;15(3):424–33.
94. Nikfar S, Kebriaeezadeh A, Dinarvand R, Abdollahi M, Sahraian MA, Henry D, et al. Cost-effectiveness of different interferon beta products for relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: Decision analysis based on long-term clinical data and switchable treatments. *DARU, J Pharm Sci.* 2013;21(1):1.
95. Dembek C, White LA, Quach J, Szkurhan A, Rashid N, Blasco MR. Cost-effectiveness of injectable disease-modifying therapies for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Heal Econ.* 2014;15(4):353–62.
96. Pan F, Goh JW, Cutter G, Su W, Pleimes D, Wang C. Long-term cost-effectiveness model of interferon beta-1b in the early treatment of multiple sclerosis in the United States. *Clin Ther.* 2012;34(9):1966–76.

97. Zhang X, Hay JW, Niu X. Cost effectiveness of fingolimod, teriflunomide, dimethyl fumarate and intramuscular interferon- β 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2015;29(1):71–81.
98. Lee S, Baxter DC, Limone B, Roberts MS, Coleman CI. Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ*. 2012;15(6):1088–96.
99. Chevalier J, Chamoux C, Hammès F, Chicoye A. Cost-effectiveness of treatments for relapsing remitting multiple sclerosis: A french societal perspective. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150703.
100. Agashivala N V, Dastani HB, Carlton R, Sarnes E. Cost-effectiveness of fingolimod in treating patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Pharm Benefits*. 2011;3(6):320–8.
101. Palace J, Duddy M, Bregenzer T, Lawton M, Zhu F, Boggild M, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme at 6 years: A clinical cohort study with natural history comparator. *Lancet Neurol*. 2015;14(5):497–505.
102. Bozkaya D, Livingston T, Migliaccio-Walle K, Odom T. The cost-effectiveness of disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2017;20(3):297–302.
103. Clegg A, Bryant J. Immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a systematic review of clinical and cost effectiveness. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(4):623–39.